Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. A. Hirsch

SIEBEN FÄLLE VON TRISOMIE 13

unter besonderer Berücksichtigung von Schwangerschaft, klinischem Verlauf und autoptischem Befund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Nafz
aus Osterburken

1979

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. A. Hirsch

SIEBEN FÄLLE VON TRISOMIE 13

unter besonderer Berücksichtigung von Schwangerschaft, klinischem Verlauf und autoptischem Befund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Nafz
aus Osterburken

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. A. Hirsch
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Haberlandt

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	PATHOGENESE DER CHROMOSOMENANOMALIEN	3
III.	CYTOGENETISCHE BEFUNDE DER TRISOMIE 13	6
IV.	MATERIAL UND METHODE	8
	1. Lymphocytenkultur	8
	2. Fibroblastenkultur	9
	3. Amniocentese und Amnionzellkultur	10
	4. Färbung der Präparate	10
	5. Mikrofotografie	11
V.	FALLBERICHTE	13
VI.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	28
	1. Relative Häufigkeit der Trisomie 13	28
	2. Alter der Eltern	29
	3. Geschlechtsverhältnis	31
	4. Abortrate	32
	5. Schwangerschafts- und Geburtsverlauf	33
	a. Schwangerschaftsdauer	34
	b. Blutungen	34
	c. HPL	35
	d. Hydramnion infolge Ösophagusatresie	36
	e. Geburtsgewicht	37
	6. Besonderheiten der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde	38
	a. Cyclopie	38
	b. Partielle Trisomie	41
	7. Lebenserwartung	42

		Seite
VII.	BEDEUTUNG DER PRÄNATALDIAGNOSTIK	44
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	46
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	48

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1657 wurde von BARTHOLINI (4) ein Kind mit Anophthalmie, Hasenscharte und Polydaktylie beschrieben. Erst 1960 gelang PÄTAU et al. (74) bei einem Mädchen mit congenitalen Mißbildungen der Nachweis eines überzähligen Chromosoms der Gruppe D in Knochenmarkkulturen. Dieses wurde 1964 mittels autoradiographischer Untersuchungsmethoden (103) und 1972 erstmals mit der G-Banding-Technik (82) von HALICIOGLU (41) als Chromosom 13 identifiziert.

Die Trisomie 13 - auch Pätau-Syndrom genannt - ist ein Mißbildungssyndrom, das bis heute schon in weit mehr als 200 Fällen in der Literatur beschrieben worden ist. Nach einer Sammelstatistik, die 43 558 in verschiedenen Zentren cytogenetisch untersuchte Neugeborene umfaßt (50), beträgt die Gesamtfrequenz von Chromosomenanomalien 0,56 %. Autosomale Trisomien wurden mit einer Häufigkeit von 0,12 % diagnostiziert, während die Häufigkeit des Pätau-Syndroms 1:10000 betrug. Andere Autoren beziffern sie auf 1:7500 (87) bzw. 1:14000 (18).

Die klinischen Symptome der Trisomie 13 sind so charakteristisch, daß eine Diagnose meist nicht schwerfällt. Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde und ihre Häufigkeit.

Entwicklungsrückstand	100 %
Cerebrofaziale Mißbildungen	
Palatoschisis	55,5 %
Arhinencephalie	60 %
Mikrophthalmie	46 %
Mikrocephalie	42,3 %
Muskel- und Skelettsystem	
Fingerkontrakturen	51,1 %
Polydaktylie	49,6 %
Urogenitalsystem	
Kryptorchismus	65,4 %
Cystenniere	34,3 %
Uterus bicornis	54,5 %
Cardiovaskuläres System	
Ventrikelseptumdefekt	54,3 %
Off. Ductus arteriosus	33,3 %
Andere Mißbildungen	
tief sitzende, dysplastische Ohren	76,6 %
kapilläre Hämangiome	28,5 %
Kopfhautdefekte	21,9 %

Die Daten wurden einer Arbeit von LAZYUK et al. (61) entnommen. Die Autoren stellten die Befunde aus einer Kollektion von 137 Patienten mit Trisomie 13 zusammen.

Unsere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Pathogenese, den chromosomalen Befunden und der cytogenetischen Diagnostik des Pätau-Syndroms. Im Anschluß daran berichten wir über Schwangerschaft, Geburt, klinischen Verlauf und pathologisch-anatomische Befunde in 7 von uns explorierten Fällen.

II. PATHOGENESE DER CHROMOSOMENANOMALIEN

Numerische Chromosomenaberrationen entstehen aufgrund meiotischer oder mitotischer Verteilungsstörungen während der Keimzellteilung. Dabei werden die homologen Chromosomen nicht gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt, sondern gelangen regelwidrig zusammen in dieselbe Keimzelle.

Wenn die ungleichmäßige Chromosomenverteilung in der Meiose erfolgt, spricht man von einer meiotischen Non-disjunction. Die Folge ist eine zahlenmäßige Veränderung im haploiden Chromosomensatz der Keimzelle. Verschmilzt sie bei der Befruchtung mit einer Gamete des anderen Geschlechts, so entsteht eine Cygote mit aneuploider Chromosomenzahl. Die mitotische Non-disjunction kommt bei den Furchungsteilen einer Cygote vor und fällt zahlenmäßig kaum ins Gewicht (Mosaikbildung!).

Über die Ätiologie der numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen ist sehr wenig bekannt.

Sicherlich ist das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption in vielen Fällen entscheidend für die Entstehung eines chromosomengeschädigten Kindes. Man nimmt an, daß sich der Zusammenhalt der homologen Chromosomenpaare in den mütterlichen Keimzellen, der schon vor der Geburt entsteht, durch die zunehmende Verweildauer der Eizelle in der Prophase der ersten Reifeteilung, die erst kurz vor dem Follikelsprung beendet wird, lockert. Dies könnte zu Chromosomenfehlverteilungen disponieren. Non-disjunction-Prozesse laufen auch in der Spermiogenese des Mannes ab. Das haben u.a. Untersuchungen des an das X-Chromosom gebundenen Blutgruppenmerkmals Xg^a bei Familien von Patienten mit Klinefelter-Syndrom bestätigt. So stammt den Untersuchungen EDWARDs (28)

zufolge das überzählige X-Chromosom in 39 % vom Vater. Allerdings konnte bisher ein Zusammenhang zwischen väterlichem Alter und der Häufigkeit von Non-disjunction-Prozessen nicht festgestellt werden.

Auch Virusinfektionen sind vermutlich ursächlich an der mütterlichen Non-disjunction beteiligt. Wie STOLLER et al. (86) berichten, wurde im Zusammenhang mit einer Rötelnepidemie eine vermehrte Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei Neugeborenen beobachtet.

Desgleichen kann eine erhöhte Strahlenexposition zu einer Zunahme der Non-disjunction-Prozesse führen. UCHIDA et al. (94) fanden heraus, daß Mütter, die einer Röntgenbestrahlung des Abdomens ausgesetzt waren, danach eine signifikant höhere Zahl von trisomen Kindern zur Welt brachten als vor der Bestrahlung.

Ein weiterer exogener Faktor für die Entstehung von Chromosomenanomalien sind die chemischen Mutagene, die einen unspezifischen Effekt ausüben und meist Strukturanomalien, aber auch Polyploidisierungen und Endoreduplikationen verursachen können.

Vor allem die Cytostatika, die immunsuppressiven Substanzen sowie die Antikonvulsiva (44, 53, 27, 3) wurden in umfangreichen Studien untersucht und für mutagen befunden - sowohl in vitro als auch in vivo.

Über die Polymorphie des Karyotyps von bösartigen Tumoren, die sowohl strukturelle (Marker-Chromosomen) als auch numerische Aberrationen aufweisen, weiß man schon seit den Untersuchungen von LEVAN (62, 63) Bescheid.

Nicht zuletzt können genetische Faktoren für eine Chromosomenaberration verantwortlich sein. Ein Nukleolusorganisator, der auf den Satelliten akrozentrischer Chromosomen lokalisiert ist, wird für eine Assoziation

akrozentrischer Chromosomen verantwortlich gemacht (19). Diese Assoziation kann eine Chromosomenfehlverteilung in der Meiose zur Folge haben.

III. CYTOGENETISCHE BEFUNDE DER TRISOMIE 13

Obwohl das Pätau-Syndrom sich ohne große Schwierigkeiten allein aufgrund seiner klinischen Symptomatik diagnostizieren läßt, können die verschie denen Unterformen nur mit Hilfe cytogenetischer Untersuchungen voneinander abgegrenzt werden.

Der unterschiedlichen Ausprägung des Syndroms liegen folgende chromosomale Anomalien zugrunde:

1. Freie Trisomie 13

Sie ist charakterisiert durch ein überzähliges Chromosom 13, das infolge meiotischer oder mitotischer Non-disjunction dem kindlichen Karyotyp zugeordnet wurde.

2. Translokationstrisomie 13

Translokationen sind chromosomale Strukturumbauten, in deren Verlauf entweder ein Chromosomensegment auf ein anderes Chromosom übertragen oder im selben Chromosom in einer anderen Lage wiedereingebaut wird. Werden zwei Segmente zwischen homologen oder heterologen Chromosomen wechselseitig ausgetauscht, so spricht man von einer reziproken Translokation. Sonderfall einer reziproken Translokation ist die zentrische Fusion (Robertsonsche Translokation) zwischen zwei akrozentrischen Chromosomen. Bei diesem Vorgang werden jeweils die beiden großen Chromosomenschenkel zu einem metazentrischen Chromosom zusammengefügt. So nimmt die Anzahl der Chromosomen um eins ab, das genetische Material bleibt aber mit Ausnahme der geringen Anteile der beiden kleinen Chromosomenschenkel, die verlustig gehen, erhalten.

Zum weiten Formenkreis der Translokationen kann auch die partielle Trisomie 13 gerechnet werden, die durch eine teilweise Verdreifachung des Chromosoms 13 charak-

terisiert ist. Sie tritt in 2 verschiedenen Formen auf: entweder als Trisomie des proximalen Segments (79, 51, 46, 7) oder als Trisomie des distalen Segments von Chromosom 13 (46, 84, 10, 78, 90, 80, 55, 79).

Schinzel (79) zieht drei Möglichkeiten ihrer Entstehung in Erwägung: In der Regel kommt sie auf dem Boden einer De-novo-Translokation oder als Folge einer reziproken Translokation oder perizentrischen Inversion bei den Eltern zustande.

3. Mosaikbildungen

Zellmosaike entstehen sowohl durch Non-disjunction-Prozesse bei einer der ersten Furchungsteilungen der Cygote als auch durch postmitotischen Verlust einer trisom angelegten Cygote. In beiden Fällen finden sich verschiedene Zellinien im gleichen Organismus.

IV. MATERIAL UND METHODE

Für die cytogenetische Untersuchung unserer Fälle verwendeten wir drei verschiedene Methoden:
Die Chromosomenanalyse am Neugeborenen führten wir mit Lymphocyten- und Fibroblastenkulturen durch, während die pränatale cytogenetische Untersuchung die Gewinnung von Fruchtwasser mittels Amniocentese und die Anzüchtung einer Amnionzellkultur erforderte. Pränatale Diagnostik betrieben wir in Fall 7, um der Mutter eines Kindes mit partieller Trisomie 13, die erneut schwanger war, Aufschluß über den Karyotyp des zu erwartenden Kindes zu geben.

1. Lymphocytenkultur

Eine wegen ihrer relativen Problemlosigkeit sehr häufig verwendete Methode ist die Blutkulturmethode nach MOORHEAD (70). Wir arbeiten mit einer Modifikation nach ARAKAKI (1) (Mikromethode).

Das Prinzip besteht darin, daß Lymphocyten des peripheren Blutes durch Phytohämagglutinin (PHA) aktiviert und unter Zugabe von Nährmedium zum Wachstum angeregt werden. Nach Ablauf der Inkubationszeit (3-4 Tage) befindet sich die Kultur in der logarithmischen Wachstumsphase und weist dann die größtmögliche Metaphasenzahl auf. Um einen Mitosestop zu erreichen, wird Colchizin (0,2 ug/ml Nährmedium) zugesetzt.

Die Aufquellung der Zellen mittels hypotonischer KCl-

Lösung soll eine Chromosomenüberlagerung verhindern. Man fixiert dann die Zellen mit einem Eisessig-Methanol-Gemisch und gibt die Zellsuspension tropfenweise auf Objektträger.

Pro Patient stellten wir etwa 20 Präparate her.

2. Fibroblastenkultur

Die Züchtung einer Fibroblastenkultur ist notwendig für die Untersuchung von fötalem oder autoptischem Gewebe, sofern keine Blutzellen verwertbar sind. Ebenso dient sie zur Beurteilung von Zellmosaiken; denn die Verschiedenheit der Zellinien erfordert die Untersuchung unterschiedlicher Gewebe desselben Organismus.

Das Material gewinnt man beim Patienten durch Excision eines Hautläppchens (Stratum germinativum).

Man kann das entnommene Gewebe entweder enzymatisch suspendieren oder aber in Würfel schneiden, von denen aus die Zellen proliferieren und erst nach Subkultivierung suspendiert werden. Das letztgenannte Verfahren kommt in verschiedenen Techniken zur Anwendung. Wir benutzen in der Regel die Sandwich-Methode. Sie heißt so, weil man die Gewebsprobe zwischen zwei Deckgläsern - aufeinandergepreßt in der Art eines Sandwich - fixiert. Nach ca. 3-wöchiger Inkubationszeit haben sich ganze 'Zellhöfe' um die Gewebsexplantate gebildet. Die Kultur wird im geeigneten Moment mit Colchizin abgebrochen. Die weitere Aufarbeitung der Zellen erfolgt in derselben Weise wie die der Lymphocyten.

3. Amniocentese und Amnionzellkultur

Der optimale Zeitpunkt für die Fruchtwasseraspiration ist die 16. Schwangerschaftswoche, da zu diesem Zeitpunkt 150 bis 220 ml Amnionflüssigkeit vorhanden sind und der Quotient Fruchtwassermenge/Kindsgewicht relativ günstig liegt. Das aspirierte Fruchtwasser wird zentrifugiert, um die Amnionzellen im Sediment anzureichern.

Für die Kultivierung verwenden wir die 'In-situ-Karyotypierungsmethode' nach SCHMID (81). Diese Technik beruht auf der Züchtung von Amnionzellen auf Deckgläsern in Leighton-Tuben. Während der Kultivierung bilden sich Clone, die bei der anschließenden Präparateherstellung unversehrt in ihrer Gesamtheit erhalten bleiben. Mit ihnen werden die Mitosezellen in ihren Originalclonen belassen: man karyotypiert 'in situ'.

4. Färbung der Präparate

Zur Darstellung grober numerischer oder struktureller Aberrationen reicht in der Regel die Orceinfärbung aus. Wir verwenden sie daher als Screening-Methode.

Ein Nachteil besteht darin, daß Orcein den Chromosomen einen homogenen violetten Farbton verleiht, der eine Strukturanalyse der Chromosomen nur nach morphologischen Gesichtspunkten zuläßt. Lediglich die Chromosomen 1, 2, 3, 16, 17, 18 und das Y-Chromosom können mit dieser konventionellen Färbung erkannt werden.

Erst 1972 wurde es mit der G-Banding-Technik von SEABRIGHT (82) möglich, jedes einzelne menschliche Chromosom zu identifizieren. Man findet bei dieser Färbung ein ganz bestimmtes und stets gleichbleibendes Bandmuster. Die R-Banding-Technik verleiht den Chromosomen ebenfalls eine Bänderung. Jedoch ist die Farbintensität der R-Bänder denen der G-Bänder entgegengesetzt (reverse staining method).

Ein häufig angewandtes Verfahren ist die Q-Technik, benannt nach dem Fluoreszenzfarbstoff Quinakrinlost. Die Chromosomen zeigen im UV-Licht ein fluoreszierendes Bandmuster.

Wir haben grundsätzlich bei allen cytogenetischen Untersuchungen sowohl von Lymphocyten- als auch von Fibroblastenkulturen die Orcein- und die G-Banding-Technik verwendet, um den Karyotyp mit Sicherheit korrekt zu bestimmen.

5. Mikrofotografie

Von 100 Mitosen, die sich auf einem gefärbten Präparat mikroskopisch erkennen lassen, kommen in der Regel zwei bis vier für eine mikrofotografische Aufnahme in Frage. Diese strenge Auslese ist notwendig, da sich viele Mitosezellen wegen Chromosomenüberlagerungen, Artefakten etc. nicht eindeutig identifizieren lassen. Von jeder fotografierten Mitose fertigen wir drei Abzüge an, schneiden die Chromosomen aus und fügen sie zu einem geordneten Karyogramm zusammen.

Die mit Orcein gefärbten Chromosomen werden nach ihrer Größe und der Lage des Centromers geordnet (Denver-Schema). (s. Abb. 1).

Die mit der G-Banding-Methode gefärbten Chromosomen hingegen werden laut Pariser Konferenz von 1972 (73) nach ihrem Bandmuster sortiert (s. Abb. 2).

V. FALLBERICHTE

Wir untersuchten insgesamt sechs Fälle von vollständiger und einen Fall von partieller Trisomie 13.

Bei drei Patienten fand sich die Möglichkeit einer persönlichen klinischen Inspektion. Wir selbst nahmen eine cytogenetische Untersuchung bei fünf Patienten und z.T. deren Angehörigen vor. In den übrigen Fällen stützten wir uns auf die klinischen und cytogenetischen Untersuchungsbefunde der behandelnden Kollegen.

Die Patienten stammen bis auf einen Fall aus dem Einzugsgebiet der Tübinger Kliniken.

Fall 1

Familienanamnese: Die 41-jährige Mutter hat drei gesunde Kinder (22, 20 und 12 Jahre alt). Totgeburten und Aborte gingen nicht voraus. Der Vater ist ebenfalls älter als 40 Jahre. Die Familienanamnese enthält keine Hinweise auf chromosomale Anomalien.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Die Patientin gibt Kreislaufbeschwerden an, die auch schon vor der Schwangerschaft bestanden haben sollen. Etwa alle drei Wochen treten geringe Schmierblutungen auf, jedoch finden sich keine Anzeichen für eine EPH-Gestose. Im letzten Trimenon tritt ein geringgradiges Hydramnion auf. Die Patientin wird in der 35. SSW mit mittelkräftigen, regelmäßigen Wehen stationär aufgenommen.

Auffälligerweise ist bei Schädellage und einer Muttermundöffnung von 6 cm der kindliche Kopf immer noch ballotierend. Nach künstlichem Öffnen der Fruchtblase, wobei sehr viel helles Fruchtwasser abgeht, kommt es zur spontanen Frühgeburt. Eine histologische Untersuchung der Placenta ergibt marginale Infarkte.

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das 41 cm große und 1550 g schwere Mädchen mit den Zeichen der Unreife hat nach 1 min einen Apgar von 3 (5 min/5) und muß beatmet werden. Der Kopfumfang beträgt 31 cm (Mikrocephalie). Das Kind hat einen kleinen Mund und tief sitzende, dreieckige Ohren. Außerdem weist es eine antimongoloide Lidachsenstellung, Mikrophthalmie, Mikrogenie und mittelgradige Kieferklemme auf. Vierfingerfurche. Kamptodaktylie an beiden Händen. Häutige Syndaktylien zwischen den Grundgliedern der 2. und 3. Zehe beidseits. Die Fußstellung erinnert an einen Klumpfuß. Ödematöse Schwellung der Fußrücken. Die Röntgenaufnahme zeigt eine Ösophagusatresie mit unterer ösophagotrachealer Fistel (Typ 3a).

Klinischer Verlauf: Noch am Tag der Geburt wird eine End-zu-End-Anastomose der Ösophagusstümpfe mit Unterbrechung der Trachealfistel durchgeführt. Das Kind leidet an einem Hyaline-Membranen-Syndrom und muß ständig beatmet werden. Es verstirbt 7 Tage nach der Geburt.

Autopsiebefund: Abszedierende Pneumonie nach Aspiration in allen Lungenlappen. Eitrige Pleuritis links. Hämatothorax mit Kompressionsatelektase rechts und Lungenparenchymblutungen rechts. Interstitielles Ödem in beiden Lungen.

Zeichen des Schocks mit Fibrinthromben in Lungenkapillaren, auf allen Herzklappen und in der Leber. Mäßig ausgeprägte hyaline Membranen.

0,5 x 0,5 cm messender infrakristal gelegener VSD. Schlitzförmiges, offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus Botalli. Diffuse Verfettung der akut gestauten Leber. Akute Stauungsblutfülle und Kapselhämatome der Milz. Hämorrhagische Gastritis mit wenig blutigem Schleim als Mageninhalt. Ausgeprägte Pankreasfibrose mit nur geringgradiger entzündlicher Infiltration. Unauffälliges Urogenitalsystem. Entspeicherte Nebennierenrinden. Thymusinversion II. Grades.

Die Hirnsektion ergibt die Diagnose eines noch nicht markreifen, altersentsprechenden Gehirns ohne äußere Zeichen der Mißbildung. Auf dem histologischen Schnitt zeigen sich Mikrodysplasien am Kleinhirn in Form von Körnerzellheterotopien mit eingestreuten Purkinjezellen in den medianen Markanteilen, ferner in den etwas plumpen unteren Oliven.

Cytogenetischer Befund: Dem Neugeborenen mußten erhebliche Mengen Flüssigkeit infundiert werden, was eine extreme Blutverdünnung zur Folge hatte. Daher bestand die Gefahr, aus einer Lymphocytenkultur zu wenig verwertbare Mitosen zu erhalten. Dieser Verdacht bestätigte sich dann auch. Da außerdem Bluttransfusion erfolgte, mußte bei der Auswertung einer Lymphocytenkultur befürchtet werden, daß versehentlich Spenderzellen auf ihren Karyotyp untersucht und somit eine Fehldiagnose gestellt würde.

Aus diesen Gründen hatten wir gleichzeitig eine Fibroblastenkultur angelegt. Die Färbung der Präparate mit G-Banding ergab die Diagnose einer freien Trisomie 13 (Karyotyp: 47, XX, +13).

Fall 2 (s. Abb. 3, 4)

Familienanamnese: Die 19-jährige ledige Frau ist zum ersten Mal schwanger. Ihre Mutter ist Diabetikerin. Angaben über den Vater des Kindes werden nicht gemacht.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Die Frau wird in der 33. SSW wegen einer monosymptomatischen EPH-Gestose (Hypertonie) stationär aufgenommen. Die Röntgenaufnahme ergibt den Verdacht auf Mikrocephalie. Die HPL-Werte betragen in der 33. SSW 2,5 ug/ml und in der 34. SSW 3,1 ug/ml (Durchschnittswerte : ca. 6 ug/ml) und sind damit erniedrigt, wohingegen die Östriolwerte im Normbereich liegen. Der Shake-Test und die LS-Ratio (Tests zur Bestimmung der fetalen Lungenreife) sind negativ.

Die Patientin wird 14 Tage vor dem Entbindungstermin mit regelmäßigen Wehen und stehender Blase erneut stationär aufgenommen. Unter grünem Fruchtwasserabgang kommt es zur spontanen Frühgeburt eines Cyclopenkindes. Die interne CTG-Überwachung intrapartal ergibt keine Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz.

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das unreife Kind ist 2360 g schwer und 47 cm groß. Der Agpar beträgt 1 bzw. 5 min nach der Geburt jeweils 3. Der Kopfumfang beträgt 24 cm (Mikrocephalie).

Am ganzen Körper besteht Lanugobehaarung. Auch auf dem Kopf ist das Kind dicht behaart. Große und kleine Fontanelle nicht palpabel. Schmale, median leicht prominente Stirn. Es besteht eine Cyclopie mit darüberliegendem, gestieltem Proboscus. Dieser ist 1,5 cm lang und an der Spitze eingedellt.

Darunter befindet sich die rautenförmige, 1x1 cm messende cyclopische Augenöffnung, in der ein kleines,

weißliches Hornhautstück erkennbar ist. Pupille nicht vorhanden. Die Augenöffnung läuft nach beiden Seiten schlitzförmig aus. In den Winkeln finden sich vereinzelt Wimpern. Die Ohren sind klein und wulstig, der Oberrand ist nach unten gekrempelt. Eine normale Nase ist nicht angelegt. Erheblich verlängerte Oberlippe. Der Oberkiefer ist schmal, in der Mitte gekerbt mit zwei parallel verlaufenden Furchen (submuköse Gaumenspalte). Intakter weicher Gaumen. Seitlich am Oberkiefer findet sich je ein verdicktes Phrenulum. Mikrogenie. Schmaler, vorgewölbter Throax. Tintenlöscherfüße. Schmale, hyperkonvex gebogene Fingernägel überragen die Fingerkuppen. Rudimentäre Postminimi an beiden Händen. Anormale Furchungen der Handinnenflächen.

Klinischer Verlauf: Das Kind weist nach der Geburt eine Schnappatmung auf und verstirbt nach 2 Stunden, 20 Minuten. Reanimationsmaßnahmen werden nicht ergriffen.

Autopsiebefund: Double-outlet-right-ventricle mit suprakristalem Septumdefekt. Regelrechte Einmündung der Lungenvenen. Weit offenes Foramen ovale, sondendurchgängiger Ductus arteriosus Botalli. Beidseits hydronephrotisch veränderte Nieren mit Stenose des Ureters am Abgang aus dem Nierenbecken. Vagina et Uterus duplex, mit je einer Tube und einem Ovar. Kleine Nebenmilz.

Zeichen des Schocks mit Atemnotsyndrom und Nachweis von Fibrin in Lebersinusoiden. Geringgradige Fruchtwasseraspiration. Akute Stauung von Leber und Milz. Anpassungsreaktion des Thymus. Regelrechte Nebenniereninvolution. Die Schädelsektion ergibt ein Fehlen der vorderen Schädelgrube. Die hintere Schädelgrube ist kaum ausgebildet. Bei der hirnpathologischen Untersuchung findet sich eine Holoprosencephalie; das Großhirn liegt kappenartig über dem normal ausgebildeten Kleinhirn.

Cytogenetischer Befund: Dem toten Kind wurde eine Hautbiopsie entnommen und eine Fibroblastenkultur angelegt. Die Färbung der Präparate mit G-Banding ergab den Karyotyp: 47, XX, +13.

Fall 3

Familienanamnese: Die 41-jährige Mutter hat ein gesundes Kind (4 Jahre alt). Totgeburten und Aborte gingen nicht voraus. Bei den Familienangehörigen wurden keine Chromosomenanomalien festgestellt.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Die Schwangerschaft verläuft komplikationslos, aber die Geburt ist wegen Wehenschwäche erschwert.

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das Mädchen ist 2250 g schwer. Mikrocephalie. Kahnschädel mit weit klaffenden Nähten und Fontanellen. Schmale Stirn mit vorspringender Glabella. Erheblich verbreiterte Nasenwurzel, desgleichen plumpe, verbreiterte Nasenspitze. Progenie. Hoher Gaumen.
Rechtes Auge: zentrale Hornhautparenchymnarbe, sehr flache vordere Augenkammer, Iriscolobom mit hinteren Synechien, Cataract.
Linkes Auge: Mikrophthalmus, zentrale Hornhautparenchymtrübung, Iriscolobom, Cataract.
Dysplastische Ohrmuscheln, enge Gehörgänge.
Breiter Naevus flammeus auf der gesamten linken Stirnhälfte. Mehrere bis fünfmarkstückgroße Bezirke hypoplastischer Haut mit einer dünnen, nässenden Schicht von Granulationsgewebe. Haselnußgroßer Nabelbruch.
Häutige Syndaktylien, konvex gebogene Fingernägel.

Rechter Daumen auffallend lang, im Grundgelenk nach lateral abknickbar. In der Röntgenaufnahme ist eine Klinodaktylie des linken Kleinfingers sichtbar. Genua vara beiderseits. Auffallend prominente Calcanei. In den Extremitäten etwas erhöhter Muskeltonus. Infolge Ureterabgangsstenose erhebliche Hydronephrose rechts. EEG: Generalisierte Grundaktivitätsdepression und Herdhinweis zur linken Hemisphäre.

Klinischer Verlauf: Wegen cerebralen Krampfleidens, rezidivierender Harnwegsinfekte infolge der Hydronephrose und des schlechten Allgemeinzustandes wird das Kind in den folgenden Jahren mehrmals stationär behandelt. Im Alter von knapp 5 Jahren werden folgende Befunde erhoben:
AZ und EZ erheblich reduziert. Ausgeprägte Hypotonie der hypotrophen Muskulatur. Außer der Kopfkontrolle werden keine statischen Fähigkeiten beobachtet. Stark kariöse, fehlgestellte Zähne. Die Röntgenaufnahme zeigt eine Längendifferenz zwischen distaler Radius- und Ulnarmetaphyse ohne pilzförmige Radiusepiphyse. Die Ossifikation entspricht dem Stand eines 3 1/2 Jahre alten Kindes. Eine Kontaktaufnahme mit dem Patienten ist nicht möglich.

Das Kind verstirbt im Alter von 6 Jahren an einer Herzinsuffizienz.

Autopsiebefund: Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Cytogenetischer Befund: Die Chromosomenanalyse wurde von Prof. Haberlandt (Tübingen) und Dr. Kim (Münster) vorgenommen und ergab den Karyotyp: 46, XX, -13, +t(13;13).

Fall 4 (s. Abb. 5)

Familienanamnese: Die 28-jährige Mutter hat zwei gesunde Kinder (3 und 2 Jahre alt). Der Vater ist 34 Jahre alt.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Über den Schwangerschaftsverlauf liegen keine Angaben vor. Vor dem errechneten Entbindungstermin erfolgt die Spontangeburt eines mißgebildeten Mädchens. Das Fruchtwasser ist mekoniumhaltig. Es liegt eine Nabelschnurumschlingung des Kindes vor. Die Placenta ist makroskopisch ohne pathologischen Befund.

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das Mädchen ist 2700 g schwer. Der Apgar beträgt nach 1 min 8 (10 min/7). Mikrocephalie. Schmale Kopfform. Große Fontanelle 2x2 cm. Naevus am Hinterkopf. Runde, niedrige Stirn. Rechtsseitig gelegene LKG-Spalte, im Gaumenanteil doppelseitig.
Breite Nasenwurzel; breite, asymmetrisch abgeflachte Nasenspitze. Retrogenie.
Augen: spärliche, median schüttere Augenbrauen. Verengte und zurückgesunkene Lidspalten. Gerötete Lidkanten infolge eingekrempelter Wimpern. Mikrophthalmus. Nasale und temporale Irisreste. In der Tiefe eine weißliche Trübung (vermutlich Linsenreste). Ausgezogene Ciliarkörperfortsätze.
Tief sitzende, dreieckige Ohrmuscheln. Keine Reaktion auf akustische Reize.

Kamptodaktylie an beiden Händen. Klinodaktylie beider Kleinfinger. Vierfingerfurche. Prominenter Calcaneus. Lange, schmale Füße und Zehen.
Klitorishypertrophie. Nabelhernie.

Klinischer Verlauf: In den ersten Lebensmonaten erkrankt das Kind an einer Bronchiolitis und es kommt immer wieder zu bedrohlichen Cyanose- und Apnoeanfällen. Im Alter von 4 Monaten werden folgende Befunde erhoben:
Reduzierter AZ und EZ.Hypertonie der gesamten Muskulatur.
EEG: hypersynchrone Aktivität, klinisch von kurzen myoklonischen Anfällen begleitet.
Echoencephalogramm: geringe Seitenventrikelerweiterung.
Hb-Elektrophorese: Vermehrung des HbF (HbF-Persistenz).
Das Kind verstirbt 9 Monate nach der Geburt an interstitieller Nephritis, verbunden mit einer Pneunomie.

Autopsiebefund: Uterus bicornis unicollis, keine Nierenfehlbildung, Coecum mobile. Schwere abszedierende interstitielle Nephritis beidseits.
Abszedierende Pneumonie beidseits mit basaler Pleuritis. Unreife Blutzellen innerhalb der Abszesse.
Zeichen der Schocklungen mit hyalinen Membranen.
Fibrinthromben in Kapillaren und fleckförmigen Lungenparenchymblutungen. Reaktive Hepatitis, zentrale Leberepithelverfettung. Wiederauftreten von Blutbildungsherden. Vereinzelte Fibrinablagerungen in Sinusoiden.
Infektiöse Milzschwellung.
Blutbildungsherde in der Milz. Fleckförmige Nebennierenblutungen. Entspeichertes Thymus. Regelrecht angelegtes Herz mit geschlossenem Foramen ovale und geschlossenem Ductus arteriosus Botalli.
Das Kleinhirn ist bei sonst unauffälligem Hirnbefund mangelhaft gyriert.

Ophthalmo-pathologische Untersuchung (Prof. Naumann, Tübingen): Beidseitiger Mikrophthalmus. Kolobom der Iris und des Ciliarkörpers. Retinale Dysplasie (mit retinaler Faltenbildung und mikrocystischer Degeneration). Fehlende Kammerwinkeldifferenzierung im Sinne einer mesodermalen Dysgenesie. Cataracta corticalis und

nuclearis-calcarea.

Cytogenetischer Befund: Unter Verwendung einer Lymphocytenkultur und der G-Banding-Technik ermittelten wir den Karyotyp: 47, XX, +13.

Fall 5

Familienanamnese: Die 44-jährige Mutter hat aus erster Ehe 2 gesunde Kinder (17 und 11 Jahre alt). Totgeburten oder Aborte gingen nicht voraus. In ihrer Familie sind keine Fehlbildungen bekannt. Der Vater ist 48 Jahre alt.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Die Schwangerschaft verläuft komplikationslos. In der 39.-40. SSW erfolgt die Spontanentbindung eines mißgebildeten Kindes. Das Fruchtwasser ist klar, Nabelschnur und Placenta sind o.B.

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das Mädchen ist 2390 g schwer. Der Apgar beträgt nach 1 min 7 (5 min/9). Mikrocephalie (Kopfumfang: 30 cm) mit deutlich abgeflachtem Hinterkopf.
Große Fontanelle 4x4 cm. Breit offene Sagittalnaht. Naevi flammei auf beiden Augenlidern. Breite, abgeplattete Nase. Mediane LKG-Spalte. Drei rüsselförmige Hautbürzel auf der Oberlippenmitte. Schneidezahn rechts im Unterkiefer.
Ulnarer Postminimus am linken Kleinfinger. Kamptodaktylie und Vierfingerfurchen an beiden Händen. Prominente Calcanei. Muskelhypotonie (keine Kopfkontrolle).

Klinischer Verlauf: Das Kind erkrankt an einer Pneumonie und stirbt 4 Tage nach der Geburt unter den Zeichen der

Ateminsuffizienz und des Herz-Kreislaufstillstands.

Autopsiebefund: Uterus duplex, Vagina duplex.
Ovarialcyste rechts bei regelrecht angelegten Adnexen beidseits. Cystennieren beidseits mit bevorzugter Ausbildung von Glomerulumcysten sowie vereinzelten Sammelrohrcysten, links stärker als rechts.
Keine Herzmißbildungen, kein Mesenterium commune.
Ausgeprägtes Atemnotsyndrom (massive akute Stauungshyperämie mit ausgedehnten intraalveolären Lugenparenchymblutungen, ausgeprägte Atelektasen, vereinzelte hyaline Membranen) bei Zeichen der Aspiration in der Trachea und im gesamten Bronchialsystem.
Mäßiggradige Dilatation des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs des sonst unauffälligen Herzens.
Weit offener Ductus arteriosus Botalli. Schlitzförmig offenes Foramen ovale.
Zeichen der oberen Einflußstauung mit livider Verfärbung im Bereich des Hypopharynx, des Larynx und des gesamten Ösophagus. Geringgradige akute Stauungshyperämie und Ödem der 75 g schweren Leber mit Zeichen von Blutverteilungsstörungen. Geringgradige akute Stauungshyperämie des 2 g schweren Thymus (mit Involution).

Die hirnpathologische Untersuchung ergibt ein makroskopisch unauffälliges Gehirn. Vereinzelte fleckförmige Subarachnoidal- und Subduralblutungen über beiden Occipitalpolen sowie über beiden Kleinhirnhemisphären.

Cytologischer Befund: Die Chromosomenanalyse wurde von Prof. Haberlandt (Tübingen) durchgeführt. Die Kultivierung und Präparation von Lymphocyten- und Fibroblastenkultur ergab unter Anwendung der Orcein-Färbetechnik den Karyotyp 47, XX, +D.
Die klinische Symptomatik läßt an der Diagnose der Trisomie 13 keinen Zweifel.

Fall 6

Familienanamnese: Die 27-jährige Mutter hat drei Kinder (10, 5 und 3 Jahre alt). Das 3-jährige Kind ist seit dem 1. Lebensjahr nach Ablauf einer Encephalitis geistig behindert. Der jetzigen Schwangerschaft geht ein Abort vor einem Jahr voraus. In der Familie der Mutter sind keine Mißbildungen bekannt. Der Vater ist 24 Jahre alt.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Die Schwangerschaft verläuft komplikationslos. In der 40. SSW erfolgt die Spontangeburt eines mißgebildeten Kindes. Das Fruchtwasser ist klar, die Nabelschnur o.B., aber die Placenta ist zu klein.

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das hypotrophe Mädchen ist 2500 g schwer und 50 cm groß. Der Apgar beträgt nach 1 min 7 (5 min/9). Mikrocephalie (Kopfumfang: 31 cm). Weit offene Nähte und Fontanellen. Kopfhautdefekte. Fliehende Stirn. Plumpe Nase. Doppelseitige LKG-Spalte.
Retrogenie.
Augen: Hypertelorismus. Kurze Lidspalten. Mikrophthalmie. Iris- und Aderhautcolobome.
Hexadaktylie an Händen und Füßen beidseits. Hyperkonvex gebogene Fingernägel. Kamptodaktylie.
Wiegenkufenform der Füße. Hypoplasie der 1. und 12. Rippe. Lautes systolisches Herzgeräusch.
EKG: Anzeichen für eine biventrikuläre Hypertrophie.
EEG: keine hypersynchrone Aktivität nachweisbar.
Echoencephalogramm: Verdacht auf Erweiterung der Seitenventrikel.
Hb-Elektrophorese: Vermehrung des HbF (HbF-Persistenz).

Klinischer Verlauf: Vom 10. Lebenstag an wird das Kind mehrmals täglich von generalisierten Krämpfen befallen, verbunden mit Apnoen und Bradykardien.

Das Mädchen nimmt ständig an Gewicht ab. Es verstirbt im Alter von 4 Wochen unter dem Bild eines Herz-Kreislaufversagens.

Autopsiebefund: Hochgradige Stenose der linken Lungenvenen bei sonst regelrecht angelegtem Herz mit offenem Foramen ovale und offenem, jedoch englumigem Ductus arteriosus Botalli. Zeichen der Speiseaspiration ohne Pneumonie. Diffuse großtropfige Leberepithelverfettung. Schwellung der Leberepithelien und Fibrinablagerung in den Sinusoiden. Labyrinthartig angelegtes und verzweigtes Nierenhohlraumsystem beidseits. Einzelne Nierenrindencysten. Zeichen des länger bestehenden akuten Nierenversagens mit beginnender interstitieller Fibrose. Unauffällige abführende Harnwege. Uterus bicornis. Malrotation mit nicht ausgebildeter Mesenterialwurzel. Kein Hinweis für Enteritis. Anlage nur der linken Nabelarterie.

Cytogenetischer Befund: Unter Verwendung einer Lymphocytenkultur und der G-Banding-Methode ermittelten wir den Karyotyp 47, XX, +13.

Fall 7

Familienanamnese: Die 26-jährige Mutter hat 2 gesunde Kinder (6 und 2 Jahre alt). Fehlgeburten und Aborte gingen nicht voraus. Die cytogenetische Untersuchung der Eltern und ihrer beiden gesunden Kinder ergibt einen normalen Chromosomensatz. Der Vater ist 34 Jahre alt.

Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Die Schwangerschaft verläuft komplikationslos. In der 40. SSW erfolgt die

Spontangeburt eines mißgebildeten Mädchens. Das Fruchtwasser ist klar, die Placenta o.B. Die Nabelschnur ist etwas kurz (45 cm).

Klinische Befunde des Neugeborenen bei der Geburt:
Das eutrophe Neugeborene ist 3900 g schwer und 56 cm groß. Der Apgar beträgt nach 1 min 6 (5 min/10). Runder Schädel mit ausladendem Hinterkopf (keine Mikrocephalie). Hämangiome an Hinterkopf, Stirn und Oberlidern. Große Fontanelle 3x3 cm. Plumpe Nase mit Hautfalten an der Nasenwurzel. Verlängertes Philtrum. Deutliche Retrogenie. Zunge verdickt, verkürztes Zungenbändchen.
Augen: Lange, nach oben gebogene Wimpern. Die Augen werden meist geschlossen gehalten. Kleine, tief sitzende, dysplastische Ohren.
Postminimi an beiden Kleinfingern und am linken Fuß.
Der Anus ist etwas nach ventral gelegen und hat eine kleine Öffnung.
I.v.-Pyelogramm: Doppelnieren bds.

Klinischer Verlauf: Wegen einer im Alter von 2 Monaten auftretenden Entwicklungsverzögerung und einem Opisthotonus wird das Mädchen hospitalisiert. Die klinische Untersuchung des 4 Monate alten Kindes ergibt folgende Befunde:
Guter AZ und EZ. Geistige Retardierung. Leichte bis mittelgradige Schwerhörigkeit.
Augen: Fehlender Zentralreflex der Makula (möglicher Hinweis auf einen degenerativen Prozeß).
Muskelhypertonie.
EEG: Dysrhythmien und generalisiert hypersynchrone Aktivität.
Echoencephalogramm : Geringe Erweiterung des 3. Ventrikels.
Lysosomale Enzyme im Normbereich.

Cytologische Liquoruntersuchung: Monocytoide, meningeale Reaktion (Hinweis auf meningeale Umbauvorgänge).
Liquorelektrophorese: Gammaglobulinerniedrigung.
Um das 1. Lebensjahr treten gehäuft Krampfanfälle auf.
Im Alter von knapp 2 Jahren ist es dem Kind möglich, mühsam einige Schritte zu machen, wenn es an beiden Händen gehalten wird. Es spricht nur einzelne Vokale und Silben.
Im Verlauf des nächsten halben Jahres machen sowohl die körperliche als auch die geistige Entwicklung erhebliche Fortschritte. Das Mädchen wendet Symbolworte und die Einwortsprache sinnvoll an. Es hat gelernt, alleine zu essen und zu trinken und geht mit Unterstützung.
Im Alter von 3 Jahren kann es dank der intensiven krankengymnastischen und heilpädagogischen Behandlung frei gehen.

Cytologischer Befund: Die Auswertung einer Lymphocytenkultur und Färbung der Präparate mit der G-Banding-Technik führt zur Diagnose einer partiellen Trisomie des distalen Teils von Chromosom 13 (Karyotyp: 46, XX, -21, +t (13q; 21q)).

Die Mutter ist jetzt zum vierten Mal schwanger.
Die pränatale cytogenetische Untersuchung aus dem durch Amniocentese gewonnenen Fruchtwasser hat einen normalen Karyotyp für das zu erwartende Kind ergeben.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Relative Häufigkeit der verschiedenen cytogenetischen Befunde bei Trisomie 13

Die Häufigkeit der freien Trisomie 13 wird in der Literatur mit verschiedenen Werten angegeben. MAGENIS (65) beziffert sie bei 221 untersuchten Patienten auf ca. 81 %, während LAZYUK (61) bei 137 analysierten Fällen von 69 % spricht. In unserer Serie wiesen 5 der sieben Neugeborenen ein zusätzliches Chromosom 13 auf.

Die Translokationstrisomie 13 tritt bei MAGENIS (65) in ca. 14 % der Fälle auf. M.B. TAYLOR (88) findet sie unter 123 Patienten mit einer Häufigkeit von 20 %.

Einer unserer Patienten ist Träger einer Robertsonschen Translokationstrisomie 13/13 (Fall 3), ein zweiter weist eine partielle Trisomie des distalen Teils vom langen Arm des Chromosoms 13 auf (Fall 7).

Die partielle Trisomie muß auf dem Boden einer De-novo-Translokation entstanden sein, denn die cytogenetische Untersuchung der Eltern ergab normale Karyotypen.

HECHT (47) untersuchte 31 Patienten mit Translokationstrisomie 13 und stellte fest, daß 22 mal eine D/D-Translokation vorlag, in den übrigen Fällen Translokationen eines D-Chromosoms mit Chromosomen der Gruppen A, B, C, E und G. Nach COHEN (16) handelt es sich bei den D/D-Translokationen meist um die Chromosomen 13 und 14 (in 76,5 % der Fälle), seltener um die Chromosomen 13 und 15 (9,4 %) oder 14 und 15 (4,7 %). Eine 13/13-Translokation - wie unser Patient sie aufweist - wurde in 7,8 % der Fälle registriert.

Die Translokationstrisomie 13 entsteht meistens spontan während der meiotischen Keimzellteilung. Selten ist sie von Trägern einer belancierten Translokation ererbt (31). DUTRILLAUX und LEJEUNE (25) stellten bei Analyse von 67 entsprechenden Familien ein Risiko von bis zu 5 % für das Auftreten von D- und G-Translokationstrisomien fest. HAMERTON (42) registrierte in 42 Familien überhaupt kein erhöhtes Vorkommen von Trisomien.

Im Gegensatz dazu ist die balancierte D/D-Translokation in 78 % von den Eltern ererbt (16).

Die Häufigkeit der Mosaikbildungen gibt MAGENIS (65) mit 5,9 % an. M.B. TAYLOR (88) erhob in 9 % derartige Befunde und unterteilte sie in 2 Gruppen: einmal in die Patienten, deren Karyogramm eine normale und eine anormale Zellinie aufweist und zum andern in jene, deren cytogenetische Untersuchung nur anormale Zellinien verschiedenen Typs ergibt. Dazu gehören z.B. doppelte autosomale Trisomien (76, 96) oder Mosaikbildungen von trisomen Zellinien mit gonosomal aberranten Zellinien (26, 77).

Unter den von uns untersuchten Patienten befand sich keiner mit einer Mosaikbildung.

2. Alter der Eltern

Das Durchschnittsalter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt eines Kindes mit freier Trisomie 13 wird vergleichsweise hoch angegeben. TAYLOR (87) spricht von 32,7 Jahren, MAGENIS (65) von 31,65 Jahren.

In unserer Serie betrug das durchschnittliche Alter 31,8

Jahre und entspricht damit ungefähr den in der Literatur angegebenen Werten.

MAGENIS (65) weist eine Zweigipfligkeit der mütterlichen Altersverteilung nach: Der erste Altersgipfel von ca. 25 Jahren ist identisch mit dem durchschnittlichen mütterlichen Gebäralter und enthält altersunabhängige Fälle von freier Trisomie 13. Sie könnten nach der Meinung des Autors teilweise durch sekundäre (obligate) Nondisjunction bei Eltern verursacht sein, die infolge eines Zellmosaiks trisome Keimzellen besitzen. Sie könnten auch durch mütterliche Schilddrüsenantikörper bedingt sein, da von FIALKOW (30) ein Zusammenhang zwischen jenen Autoantikörpern und der Geburt mongoloider Kinder bei Müttern in jüngerem Lebensalter beobachtet wurde.

Der zweite Peak der mütterlichen Altersverteilung liegt bei 38 Jahren. Ein möglicher Grund dafür ist das Altern der Follikelzellen im Ovar, was eine verminderte meiotische und mitotische Effizienz der Keimzellen zur Folge hat (87).

Die mütterliche Altersverteilung zum Zeitpunkt der Geburt von Kindern mit Translokationstrisomie 13 weist in der Untersuchung von MAGENIS (65) nur einen einzigen Gipfel auf. Er liegt bei 26,6 Jahren und entspricht damit etwa dem Durchschnittsalter der gebärfähigen Frauen. Somit scheint es, als sei die Entstehung einer Translokationstrisomie 13 unabhängig von Non-disjunction aufgrund erhöhten mütterlichen Alters.

Das Alter der Mutter unserer Patientin mit Robertsonscher Translokationstrisomie 13/13 (Fall 3) ist mit 41 Jahren überdurchschnittlich hoch.

Die Mutter des Kindes mit partieller Trisomie 13 (Fall 7) war zum Zeitpunkt der Geburt 26 Jahre alt. Ihr Alter entspricht damit dem durchschnittlichen Gebäralter.

Das Alter der Mütter von Kindern mit Mosaizismus könnte sowohl ein- als auch zweigipflige Verteilung aufweisen. MAGNIS (65) vermag sich nicht festzulegen, da er nur über 15 Fälle von Mosaikbildungen verfügt. Sollte eine größere Serie aber darauf hindeuten, daß eine Zweigipfligkeit besteht, so würde dies der Ansicht des Autors zufolge nahelegen, daß es 2 Arten von Mosaikbildungen gibt: Die jüngeren Mütter hätten normale diploide Cygoten, die älteren trisome Cygoten. In beiden Fällen würde die zweite Zellinie von einer postcygotischen Aberration herrühren. Für das Down-Syndrom sind ähnliche Klassen von Mosaikbildungen gefordert worden (66).

3. Geschlechtsverhältnis

M.B. TAYLOR (88) schließt aus einer Zusammenstellung von 123 Fällen, daß das Geschlechtsverhältnis von Kindern mit Trisomie 13 nicht signifikant von dem der gesamten Population abweicht. MAGENIS (65) beobachtet bei 221 Patienten eine nicht signifikante Erhöhung der weiblichen Geburtsrate. Auch in den ersten drei Lebensmonaten ändert sich das Geschlechtsverhältnis nur unwesentlich, so daß kein Anhaltspunkt für eine erhöhte Mortalität des männlichen Geschlechts gegeben ist. Im Gegensatz dazu steht die starke Bevorzugung der weiblichen Geburten bei der Trisomie 18 und die etwas größere Mortalität unter den männlichen Kleinkindern (98).

Unsere Patienten sind durchweg weiblichen Geschlechts, was aber angesichts der geringen Fallzahl keine statistische Bedeutung besitzt.

4. Abortrate

Mindestens 10 % aller Schwangerschaften enden mit einem klinisch erfaßbaren Spontanabort (35). Die tatsächliche Abortrate dürfte aber wesentlich höher liegen, denn viele chromosomal fehlerhafte Conceptus werden wahrscheinlich frühzeitig und klinisch unauffällig abgestoßen. In der Untersuchungsserie von TAYLOR (87) hatten die 27 Mütter der Kinder mit Pätau-Syndrom in 7,4 % der vorausgehenden Schwangerschaften nachweislich Aborte.

Unsere 7 Mütter machten 14 Schwangerschaften durch, wovon unseres Wissens nur eine einzige mit Abort endete (Abortrate: 7,1 %).

Spontanaborte weisen häufig Chromosomenaberrationen auf, wie autosomale Trisomien, Gonosomenaneuploidie (45,X-Karyotyp) oder Triploidie (14,43). KAJII et al. (56) untersuchten 152 Spontanaborte auf ihren Karyotyp und entdeckten dabei in 54 % der Fälle Chromosomenanomalien. Ähnliche Werte wurden in Frankreich (61%) von BOUE (9) und in Dänemark (55 %) von THERKELSEN (91) gefunden.

Inzwischen wurde fast das ganze Spektrum autosomaler Trisomien unter den Spontanaborten mit Hilfe der Banding-Methoden nachgewiesen.

Während KAJII (56) und LAURITSEN (60) unter insgesamt 10 Aborten mit D-Trisomie kein einziges Mal eine Trisomie 13 identifizierten, wies BOUE (9) unter 20 Aborten mit D-Trisomie 5 mal eine Trisomie 13 nach. Demnach findet sich die Trisomie 13, die bei der Geburt neben Trisomie 18 und 21 von den autosomalen Aneuploidien am häufigsten beobachtet wird, ebenfalls häufig unter den Spontanaborten. Meist ist die Ursache für numerische Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten eine meiotische oder mitotische

Non-disjunction (45).

Einige der Chromosomenanomalien aber können auf eine balancierte Translokation eines Elternteils zurückgeführt werden. Der balancierte Translokationstyp disponiert dann zum habituellen Abort. Zahlreiche Studien (15, 48, 36, 85, 97, 58, 64) belegen die Ansicht, daß beim Auftreten eines habituellen Aborts (mit oder ohne Geburt eines chromosomengeschädigten Kinds) die Eltern eine signifikant erhöhte Anzahl autosomaler Strukturumbauten aufweisen. Nach JACOBS (49) beträgt ihre Häufigkeit 1,34 % gegenüber einer Häufigkeit von 0,31 % in der Durchschnittsbevölkerung.

5. Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

Die Literaturangaben über Komplikationen in der Schwangerschaft sind spärlich. Die Informationen, die wir meist aus Einzelberichten gewonnen haben, legen die Vermutung nahe, daß Frauen, die ein Kind mit Trisomie 13 erwarten, mit den gleichen Schwangerschaftskomplikationen zu rechnen haben wie die Mütter normaler Kinder. Den Untersuchungen TAYLORs zufolge sind 18 der 27 Schwangerschaften, die zur Geburt eines Kindes mit Pätau-Syndrom führten, normal verlaufen (87). Nur in 3 Schwangerschaften traten Komplikationen auf; in den restlichen 6 Fällen liegen TAYLOR keine Informationen vor.

Während in unserer Untersuchungsserie die Geburt bei allen 7 Frauen ohne Komplikationen verlief, zeigten sich bei 2 Frauen Besonderheiten des Schwangerschaftsverlaufs wie: Blutungen, niedrige HPL-Werte, Hypertonie und Hydramnion.

Darauf sowie auf die Schwangerschaftsdauer und das Geburtsgewicht soll auf den folgenden Seiten eingegangen werden.

a) Schwangerschaftsdauer

Exakte Angaben liegen uns in 5 unserer 7 Fälle vor. Danach betrug die Schwangerschaftsdauer bei 3 Frauen 40 Wochen, bei den beiden anderen 35 bzw. 38 Wochen. TAYLOR (87) errechnete für 74 Fälle von Trisomie 13 eine durchschnittliche Tragzeit von 39 Wochen.

b) Blutungen

Bei einer schwangeren Patientin (Fall 1) traten in 3-wöchigem Abstand Schmierblutungen auf. Die Frage, ob Blutungen in der Frühschwangerschaft vermehrt zu kindlichen Mißbildungen führen, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. MAU (67) zeigt an Hand eines prospektiv gesammelten Materials von insgesamt 5257 Fällen, daß sich bei 68 Mißbildungsfällen und 136 paarweise zugeordneten gesunden Kindern statistisch keine Unterschiede der Blutungshäufigkeit in der Frühschwangerschaft nachweisen ließen. Dennoch kann man nicht ausschließen, daß bestimmte Mißbildungstypen (z.B. faziale Dysplasien) oder Mißbildungen bekannter Ätiologie - wie die Chromosomenanomalien - gehäuft Blutungen in der Frühschwangerschaft aufweisen. Nur große Serienuntersuchungen mit hohem statistischem Aussagewert werden diese Frage eindeutig beantworten können.

c) HPL

Das HPL (Human Placental Lactogen) wurde 1962 im retroplacentaren Blut der Frau entdeckt (54). Es ist ein Peptidhromon und wird in der Placenta synthetisiert. Bei normaler Schwangerschaft steigt seine Konzentration im mütterlichen Blut ab der 6. SSW allmählich an, um seinen höchsten Wert in der 39. SSW zu erreichen (101). Die Ansichten über die somatotrope und laktogenähnliche Wirkung des HPL sind geteilt. In vergleichenden Studien wurde allenfalls festgestellt, daß HPL und Laktogen in gleicher Weise im Mammagewebe nicht schwangerer Frauen die Sprossung der Alveolardrüsen und die Caseinsynthese veranlassen. Injiziert man gesunden, nicht schwangeren Frauen HPL, so stellt man Änderungen der Blutkonzentration von Glukose, Insulin und bestimmten Fettsäuren fest, wie sie auch während der Schwangerschaft beobachtet werden (38, 39).

Wenn wir uns die Frage nach der Ursache für den niedrigen HPL-Wert unserer Patientin (Fall 2) vorlegen, liefern uns die Untersuchungen von YLIKORKALA (101) einen wertvollen Hinweis. Er bestimmte mehrfach den HPL-Wert im Blut von 687 schwangeren Frauen. Darunter befanden sich 26 Frauen mit einer Hypertonie. Ihr HPL-Wert lag unter dem Normbereich. Demzufolge könnte also auch in unserem Fall die Hypertonie Ursache des niedrigen HPL-Werts gewesen sein.

In einer vergleichenden Studie beobachtet KELLER (57), daß in der Frühdiagnose einer fetoplacentaren Dysfunktion der HPL-Wert empfindlicher reagiert als die Östrogenausscheidung im Urin. Diese Vermutung wird durch unsere eigene Beobachtung unterstützt, wonach die Östriolwerte bei erniedrigtem HPL-Wert (noch) im Normbereich lagen.

Hingegen zeigen andere Untersuchungen eine positive

Kopplung zwischen HPL-Wert und Östriolausscheidung.

Die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen erniedrigtem HPL-Wert im mütterlichen Blut und der Cyclopsbildung (Fall 2) kann nicht eindeutig beantwortet werden. 1974 berichteten GAU und CADLE (34) über 3 Frauen mit niedrigem HPL-Wert, deren Feten Mißbildungen (Spina bifida mit Hydrocephalus, Nierenagenesie) zeigten. Die Autoren vertreten die Meinung, daß niedrige HPL-Werte vor einer embryonalen Mißbildung warnen können. Dieser Auffassung widersprechen allerdings die Untersuchungsergebnisse von YLIKORKALA (101). Er bestimmte die HPL-Werte von 13 Müttern mit anormalen Feten (Anencephalus (2), M. Down (2), angeborene Herzfehler (2), Duodenalatresie (1), Zwerchfellhernie (1), Omphalozele (1), Meningozele (1), Chondrodystrophie (1), Turner-Syndrom (1) und multiple Anomalien (1)). Zwar war der HPL-Wert bei diesen Frauen durchweg niedrig. Jedoch führt YLIKORKALA (102) diese Tatsache auf die gleichzeitig bestehenden Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Blutung, Diabetes) zurück. Er sieht sich in seiner Ansicht, daß ein niedriger HPL-Wert an sich äußerst selten als Warnzeichen für eine fetale Mißbildung gewertet werden darf, durch die Tatsache bestärkt, daß der Fetus überhaupt keine Rolle in der Synthese oder Ausschüttung von HPL spielt und dazu der HPL-Wert im Fetalkreislauf nur etwa 1 % des mütterlichen Serumwertes beträgt.

d) Hydramnion infolge Ösophagusatresie

In Fall 1 wurde im letzten Schwangerschaftsdrittel die Entwicklung eines geringgradigen Hydramnions festgestellt. Aufgrund des klinischen Aspekts des Kindes wurde daher

bei der Geburt zunächst der Verdacht auf eine Ösophagusatresie bei Trisomie 18 geäußert.

Tatsächlich wurde eine Ösophagusatresie bisher zwar als seltenere Mißbildung beim Edwards-Syndrom (87, 95), nicht aber bei der Trisomie 13 beschrieben. Die Frage, inwieweit die Ösophagusatresie unseres Patienten direkte Folge der Trisomie 13 ist, muß dahingestellt bleiben. DAVID (20) untersuchte 345 Patienten mit einer Ösophagusatresie. Er betont die unterschiedliche Ätiologie (Trisomie 18, 21; Diabetes) und vermutet, daß sie eine unspezifische Folge verschiedener teratogener Prozesse ist. Es ist interessant, daß in dieser Untersuchung Frauen unter 20 und über 35 Jahren vermehrt Kinder mit Ösophagusatresie zur Welt brachten.

e) Geburtsgewicht

TAYLOR (87) gibt für 74 Neugeborene mit Trisomie 13 ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 2609,9 g an. Auch unsere 7 Patienten sind bei der Geburt untergewichtig (2521 g). Nimmt man das überdurchschnittlich hohe Gewicht des Kindes mit partieller distaler Trisomie 13 aus (Fall 7: 3900 g), so ergibt sich für die restlichen 6 Kinder ein Durchschnittsgewicht von 2292 g. Das erhöhte Geburtsgewicht in Fall 7 entspricht der Beobachtung SCHINZELs (80), daß Neugeborene mit partieller Trisomie des distalen Teils des langen Arms von Chromosom 13 im Gegensatz zur vollständigen Trisomie 13 oder zur partiellen proximalen Trisomie 13 nicht untergewichtig sind.

6. Besonderheiten der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde

Die charakteristischen äußerlichen Körpermerkmale und die pathologisch-anatomischen Befunde wurden in großen Untersuchungsserien und vielen Einzelpublikationen (71, 95, 8, 87, 61) ausführlich beschrieben, so daß wir auf die Diskussion der für das Pätau-Syndrom typischen Befunde verzichten.

Vielmehr möchten wir auf einige uns interessant erscheinende Aspekte der bei unseren Patienten erhobenen Befunde eingehen.

a) Cyclopie

Mit der Cyclopie verbindet man gerne den Begriff des Monsters, das definiert ist als eine spontan auftretende Anomalie, entstanden durch eine schwerwiegende embryonale Fehlentwicklung und gekennzeichnet durch ein spektakuläres Aussehen.

Der Cyclocephale trägt ein Auge mitten auf der Stirn, während sich die Nasenregion als kleines, rüsselartiges Gebilde (Proboscus) über der Orbitahöhle ausbildet (100). In wenig ausgeprägten Fällen liegen die Augen einfach näher beieinander (Hypotelorismus) oder sind in einer einzigen Augenhöhle enthalten. Es besteht auch die Möglichkeit, daß sich ein Augapfel mit zwei Linsen bildet. Anomalien dieser Zwischengruppe nennt man Synophthalmus.

KUNDRAT (59) benutzte 1882 als erster den Ausdruck Arhinencephalie zur Beschreibung eines Spektrums von Anomalien,

das von der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte mit Aplasie der Bulbi olfactorii bis hin zum vollständigen Fehlen fazialer Strukturen reicht. Die Cyclopie ist die strengste Form der Arhinencephalie. DeMYER (23) prägte den Ausdruck der Holoprosencephalie und schuf eine neue Klassifizierung der cerebro-fazialen Mißbildungen, indem er in alobäre, semilobäre und lobäre Holoprosencephalien unterteilte (22).

Je nach Schweregrad treten verschiedene Gesichtsmißbildungen auf. Während semilobäre oder lobäre Holoprosencephalien mit weniger strengen Stigmata wie Hypo (Hyper)telorismus, flacher Nase, ein- oder doppelseitiger LKG-Spalte, Iriscolobomata oder anderen Anomalien einhergehen, liegt bei der strengsten Form der fazialen Mißbildungen, der Cyclopie, die alobäre Holoprosencephalie vor.

Bezüglich der Pathogenese der Cyclopie scheint die Hypothese von COHEN (17) erwähnenswert. Er vermutet, daß das Neuroektoderm in seiner Entwicklung gehindert wird und die Linsenplakoden regelwidrig zusammenbleiben, wenn ihr Abstand zum kranialen Ende der Chorda zu groß, die Chorda also zu kurz ist. Es resultiert dann der Synophthalmus oder der Hypotelorismus. Ferner glaubt COHEN an einen Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und der Pathogenese der Holoprosencephalie. Möglicherweise ist eine Art verstärkter Homocygotie - wie sie beim dreifachen Vorhandensein von Genen (z.B. bei der Trisomie 13) auftritt - für die zu kurze Chorda und damit für die Holoprosencephalie verantwortlich. Ebenso können Deletionen (18p-, Dq-) viele rezessive Gene in einen hemicygoten Zustand versetzen, der einer vermehrten Homocygotie gleichkommt.

Die Beziehung zwischen fazio-cerebralen Mißbildungen und Trisomie 13 wurde zuerst von MILLER (69) hervorgehoben,

später von WARKANY (95).

Daneben kann die Cyclocephalie durch viele andere genetische und nicht genetische Ursachen bedingt sein. Fälle von familiärer Holoprosencephalie legen nahe, daß es autosomal-rezessive Erbgänge beim Menschen gibt. Für die Cyclopie scheinen hier zumindest teilweise hereditäre Faktoren verantwortlich zu sein (93). Daneben beschrieb WRIGHT (99) erblich bedingte Tiercyclopen unter den Meerschweinchen. Schließlich kann die Cyclopie bei Tieren auch durch teratogene Agentien erzeugt werden (6). So findet man gehäuft Cyclopenbildung bei Schafen, auf deren Weideland Veratrum californicum (weißer Germer) gedeiht (6,29).

Eine Unterteilung der Cyclopien in ätiologisch 2 verschiedene Gruppen wurde von DeMYER (21) und TAYSI (89) vorgeschlagen. Die erste Gruppe ist mit Trisomie 13 vergesellschaftet und zeigt neben den cerebrofazialen Mißbildungen die für das Pätau-Syndrom typischen extrafazialen Anomalien. Soweit uns bekannt ist, wurde in der Literatur bisher über 12 Fälle von Cyclopie bei cytogenetisch nachgewiesener Trisomie D berichtet. Mit Ausnahme eines einzigen Cyclopenkindes, von dem HALBRECHT (40) berichtet, finden sich bei allen untersuchten Kindern extrafaziale, für die Trisomie 13 typische Mißbildungen (siehe Tab. 4).

Die zweite Gruppe schließt sowohl andere chromosomale Aberrationen als die der D-Gruppe als auch familiäre und möglicherweise exogen bedingte Fälle von Cyclopie mit ein. Diese Patienten zeigen gewöhnlich nicht die für die Trisomie 13 charakteristischen extracephalen Mißbildungen.

Die eben erwähnte Gruppeneinteilung wird durch die extracephalen Mißbildungen unseres Patienten (Fall 2) ein-

drucksvoll bestätigt:
VSD, offenes Foramen ovale, Ureterabgangsstenose, Mißbildungen des Genitaltrakts, Polydaktylie und 'Tintenlöscherfüße' sind für das Pätau-Syndrom typische Befunde.

Neben unserem eigenen konnte lediglich in 3 weiteren Fällen (2, 33, 52) das überzählige D-Gruppen-Chromosom als Nr. 13 identifiziert werden.

b) Partielle Trisomie 13

SCHINZEL (79) kann an Hand von Publikationen und eigenen Fällen von partieller Trisomie 13 zeigen, daß typische Merkmale des Pätau-Syndroms auch bei partieller Trisomie des distalen Teils gefunden werden, von wenigen Symptomen (wie verringertes Geburtsgewicht, Mikrostomie, Klinodaktylie des Kleinfingers etc.) abgesehen nicht aber bei der partiellen Trisomie für den proximalen Teil. Diese Kinder bieten mit ihren wenigen dysmorphen Symptomen kein spezifisches Syndrom. SCHINZEL (80) schließt daraus, daß auf den einzelnen Chromosomenabschnitten verschiedene Körpermerkmale genetisch fixiert sind und eine Verdreifachung des proximalen Chromosomensegments etwa keinen Einfluß auf das Vorhandensein und den Ausprägungsgrad der Anomalien ausüben kann, die von auf dem distalen Chromosomenabschnitt gelegenen Genen determiniert sind.

Unser Patient (Fall 7) zeigt folgende der von TAYLOR (87) als für das Pätau-Syndrom charakteristisch beschriebenen Körpermerkmale: Hämangiome, lange, gebogene Augenwimpern, tiefstehende deformierte Ohren, Hexadaktylie. Er weist jedoch keine ausgeprägten Mißbildungen wie Mikrocephalie, LKG-Spalte oder klinisch manifeste cardiovaskuläre De-

fekte auf. Außer den oben genannten Symptomen hat unser Patient folgende mit den von SCHINZEL beschriebenen Stigmata (80) gemeinsam:
Ein Geburtsgewicht von mehr als 3000 g, stupsförmige Nase, langes Philtrum, hoher Gaumen, generalisierte Krampfanfälle. Dazu besteht bei unserm Patienten eine Anusdystopie, ein Phänomen, das nach unserem Wissen in diesem Zusammenhang noch nicht beschrieben worden ist.

7. Lebenserwartung

Die Lebenserwartung bei der freien Trisomie 13 ist sehr gering. Nach MAGENIS (65) sterben in der ersten Woche 28 %, im ersten Monat 44 %, bis zum 4. Monat 73 % und vor Ablauf des ersten Lebensjahres 86 % der Kinder. Drei der fünf eigenen Patienten mit freier Trisomie 13 starben bereits in der 1. Lebenswoche, ein weiteres im Alter von viereinhalb Wochen; ein Kind erreichte ein Alter von knapp 9 Monaten.

Die Überlebensdauer bei der Translokationstrisomie 13 scheint höher zu sein. MAGENIS (65) untersuchte 29 Fälle dieser Art. Im ersten Lebenshalbjahr starben 55%, bis Ende des ersten Jahres 66 % der Kinder.

Die eigene Patientin mit dem Karyotyp 46, XX, - 13, +t (13/13) (Fall 3) wurde 6 Jahre alt. Die Überlebenszeit von Trägern einer centrischen Fusion ist - verglichen mit anderen Translokationsträgern - schlecht.
MAGENIS (65) berichtet über 13 Träger einer D/D-Translokation vom Typ der centrischen Fusion, von denen keiner älter als 7 Monate wurde. Demgegenüber schreibt er über Kinder mit D/D-Tandemtranslokation, die bis zu 12 Jahren

alt wurden. Offensichtlich hängt die Lebensfähigkeit entscheidend von der Größe der dreifach vorhandenen Chromosomensegmente ab, die bei der centrischen Fusion mit Ausnahme der kleinen Arme das ganze Chromosom umfaßt.

Die Lebensfähigkeit der Parienten mit partieller Trisomie 13 ist infolgedessen erheblich besser als bei der vollständigen Trisomie 13. JACOBSEN berichtete über einen Jungen, der 12 Jahre alt war (51). SCHINZEL et al. untersuchten zwei Patienten von 11 und 12 Jahren (79). Unser eigener Patient mit partieller Trisomie 13 ist 3 1/4 Jahre alt und in zufriedenstellendem Allgemeinzustand.

VIII. BEDEUTUNG DER PRÄNATALDIAGNOSTIK

1973 stellte BUTLER (13) als erster Wissenschaftler die pränatale Diagnose eines Pätau-Syndroms. Bis Ende 1972 waren in der Bundesrepublik Deutschland erst 46 Amniocentesen durchgeführt worden (24). Seither hat die Pränataldiagnostik bei uns einen raschen Aufschwung genommen. Bis Dezember 1976 wurden insgesamt 3065 Amniocentesen zur Pränataldiagnostik vorgenommen (24). Die häufigsten Indikationen sind das erhöhte mütterliche Alter und die vorangegangene Geburt eines Kindes mit chromosomaler Anomalie (meist M. DOWN). Auch in unserem Labor stellt das erhöhte Alter der Mutter mit über 50% die häufigste Indikation dar.

Die Chromosomenanalyse aus dem Fruchtwasser liefert heute mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 99% eine korrekte Diagnose (12). Sie ist somit zu einer zuverlässigen Methode geworden, die es ermöglicht, aufgrund des Karyotyps der Amnionzellen eine realistische Voraussage über die körperliche wie auch die geistige Entwicklung zu machen.

Die Pränataldiagnostik sollte sich - wenn die Indikation es erfordert - nicht nur auf die cytogenetische Untersuchung des Feten beschränken, sondern auch die Familienangehörigen miteinbeziehen. Beispiel: Eine schwangere Frau, die bereits ein mißgebildetes Kind geboren hat, kommt zur pränatalen Untersuchung mit der Fragestellung, ob sie ein gesundes Kind erwarten darf. In diesem Fall wäre unbedingt die zusätzliche cytogenetische Untersuchung der Mutter, des Vaters und des mißgebildeten Kindes erforderlich. Nur so kann eine zuverlässige Diagnose für das zu erwartende Kind gestellt werden und eine begründete genetische Beratung der Eltern erfolgen.

Die Berechnung des Krankheitsrisikos ist zunächst nur ein naturwissenschaftliches Problem. Die sich daran anschließende genetische Beratung ist eine Handlung von großer Tragweite. Die Folgerungen, die sich daraus ergeben, greifen tief in die Persönlichkeit und die menschlichen Beziehungen der betroffenen Personen ein.

Die Pränataldiagnostik kann dabei helfen, das Schicksal lebenslänglicher Invalidität mit allen Konsequenzen für das betroffene Individuum, für die Familie und die Gesellschaft zu vermeiden. Frau MIKKELSEN (68) weist darauf hin, daß die pränatale Diagnostik in Ländern mit einer sehr liberalen Abortgesetzgebung direkt lebensbewahrend wirken kann: Während Trägerinnen balancierter chromosomaler Aberrationen und Konduktorinnen X-gebundener Leiden früher in den meisten Fällen eine Schwangerschaftsunterbrechung hätten vornehmen lassen, kommen sie nun zur Amniocentese.

Die Entscheidung, ob eine pränatale cytogenetische Untersuchung erfolgen soll und was für Konsequenzen daraus gezogen werden, muß der einzelnen Familie überlassen bleiben. Der Arzt hat nur beratende Funktion. Seine Hauptaufgabe besteht - wie FUHRMANN (32) es formuliert hat - darin, "Unsicherheit und oft unbestimmte Furcht durch eine klare Vorstellung des tatsächlichen Ausmaßes einer bestehenden Gefährdung zu ersetzen und damit eine sichere Grundlage für eine verantwortliche Entscheidung zu geben. Sehr oft wird sich herausstellen, daß die Furcht unbegründet ist und daß die Gefahr überschätzt wurde."

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 7 Fälle von Trisomie 13 berichtet. Die cytogenetische Untersuchung ergab bei 5 Patienten eine freie Trisomie 13, bei zwei weiteren eine Robertsonsche Translokationstrisomie 13/13 und eine partielle Trisomie des distalen Segments von Chromosom Nr. 13. Als die Mutter des Patienten mit partieller Trisomie 13 erneut schwanger wurde, diagnostizierten wir pränatal einen normalen Karyotyp für das zu erwartende Kind.

Die Schwangerschaft war in mindestens zwei Fällen verkürzt (35 bzw. 38 Wochen). In einem Fall wurde eine monosymptomatische EPH-Gestose (Hypertonie) festgestellt, die möglicherweise die erniedrigten HPL-Werte im letzten Trimenon verursacht hat. Ein Zusammenhang zwischen niedrigen HPL-Werten und kindlichen Mißbildungen kann nicht ausgeschlossen werden. Eine andere Patientin hatte Schmierblutungen in 3wöchigem Abstand. Möglicherweise können vermehrte Blutungen in der Frühschwangerschaft einen Hinweis auf kindliche Mißbildungen geben. Bei derselben Frau kam es im letzten Schwangerschaftsdrittel zu vermehrter Fruchtwasserproduktion infolge einer Ösophagusatresie der chromosomengeschädigten Frucht.

Der Geburtsverlauf war in allen Fällen komplikationslos. Die charakteristischen äußerlichen Merkmale des Pätau-Syndroms fanden sich unter den Neugeborenen häufig: Geringes Geburtsgewicht, Mikrocephalie, Mikrophthalmie, tief sitzende, deformierte Ohren, LKG-Spalten sowie Hand- und Fußdysplasien. Ein Teil der Kinder wies neben einer kardialen Insuffizienz eine Hyper- bzw. Hypotonie der Muskulatur auf. Dagegen bot das Neugeborene mit partieller Trisomie keine ausgeprägten Mißbildungen wie LKG-Spalte, Mikrocephalie oder Herzfehler. Sein Geburtsgewicht betrug

3900 g und es wies nur diskrete Symptome des Pätau-Syndroms auf wie z.B. Hämangiome, lange Augenwimpern, Postminimi und tief stehende, schlecht modellierte Ohrmuscheln.

Es ist jetzt 3 1/4 Jahre alt und hat im Verhältnis zu den Kindern mit freier Trisomie 13 oder Translokationstrisomie 13 eine günstige Lebenserwartung. Bei den Neugeborenen mit freier Trisomie betrug die Lebensdauer zwischen wenigen Stunden und einem Dreivierteljahr. Der Patient mit Translokationstrisomie erreichte ein Alter von 6 Jahren. Fast alle Kinder zeigten eine Anfälligkeit für bronchopulmonale Infektionen und eine zunehmende kardiale Dekompensation, wenn Herzfehler vorlagen. Ein Neugeborenes mit Cyclopie wies die extracephalen Symptome des Pätau-Syndroms auf. Die cytogenetische Untersuchung ergab ein überzähliges D-Gruppen-Chromosom, das mit Hilfe der G-Banding-Technik als Nr. 13 identifiziert wurde. Das ist der 4. Fall, bei dem es gelang, die einer Cyclopie zugrundeliegende D-Trisomie als Trisomie 13 nachzuweisen.

Bei der Sektion von 5 verstorbenen Patienten fanden sich häufig folgende Mißbildungen: Ventrikelseptumdefekt, offenes Foramen ovale, Hydronephrose (infolge Ureterabgangsstenose), Cystenniere sowie Gehirndysplasien.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARAKAKI, D.T. and SPARKES, R.S.: Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood. Cytogenetics (Basel) 2, 57-60 (1963).

2. ARAKAKI, D.T. and WAXMAN, S.H.: Trisomy-D in cyclops. J. Pediat.74, 620-622 (1969).

3. AYRAUD, N., KERMAREC, J. et MARTINON, J.: Effets cytogénétiques des médicaments anticonvulsivants. A propos d'une observation d'anomalies transmises pendant la vie intra-utérine. Ann. Génét.11, 253-257 (1968).

4. BARTHOLINUS, Th.: Historiarum anatomicarum rariorum Centuria III et IV; eiusdem causa accessere observationes anatomicae cl. viri Petri Pavi Hafnicae. Sumtibus Petri Haubold Bibl. 1657, p. 95, historia XLVIII (zitiert nach Lenz, 1967).

5. BATTS, J.A., PUNNET, H.H., VALDES-DAPENA, M., COLLES, J.W. and GREEN, W.R.: A case of cyclopia. Amer.J. Obstet.Gynecol. 112, 657-661 (1972).

6. BINNS, W., JAMES, L.F., SHUPE, J.L. and THACKER, E.J.: Cyclopian-type malformation in lambs. Arch.environ.Health (Chicago) 5, 106-108 (1962).

7. BLOOM, G.E. and GERALD, P.S.: Localisation of genes on chromosome 13: analysis of two kindreds. Amer.J.hum.Genet. 20, 495-511 (1968).

8. BOCQUET, L.: Pathologie comparée des trisomies D et E. Un.méd.Can. 67, 907-923 (1968).

9. BOUE, J., DAKETSE, M.-J., DELUCHAT, C., RAVISE, N., YVERT, F., BOUE, A.: Identification par les bandes Q et G des anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés. Ann.Génét. 19 IV, 233-239 (1970).

10. BROHOLM, K.-A., LEG-OLOFSON, O., and HALL, B.: An inherited chromosome aberration in a girl with signs of de Lange syndrome. Acta paediat.scand. 57, 547-552 (1968).

11. BUGNON, C., GAINET, F., ROYER, J. et MAIRE, P.: A propos d'un cas de cyclopie avec trisomie 13-15. Ann.Oculist. (Paris) 205, 1181-1194 (1972).

12. BURTON, B.K., GERBIE, A.B. and NADLER, H.L.: Present status of intra-uterine diagnosis for genetic defects. Am.J.Obstet.Gynecol. 118, 718-746 (1974).

13. BUTLER, L.J., REISS, H.E., FRANCE, N.E. and BRIDDON, S.: Antenatal diagnosis of Patau's syndrome (trisomy 13) including a detailed pathological study of the fetus.
J.Med.Genet. 10, 367-370 (1973).

14. CARR, D.H.: Genetic basis of abortion.
Ann.Rev.Genet. 5, 65-80 (1971).

15. CARR, D.H., LAW, E.M. and EKINS, J.G.: Chromosome studies in selected spontaneous abortions. IV. Unusual cytogenetic disorders.
Teratology 5, 49-56 (1972).

16. COHEN, M.M.: The chromosomal constitution of 165 human translocations involving D group chromosomes identified by autoradiography
Ann.Génét. 14, 87-96 (1971).

17. COHEN, M.M., JIRASEK, J.E., GUZMAN, R.T., GORLIN, R.J., PETERSON, M.Q.: Holoprosencephaly and facial dysmorphia: Nosology, etiology and pathogenesis.
Birth defects 7, 125-135 (1971).

18. CONEN, P.E. and ERKMAN, B.: Frequence and occurrence of chromosomal syndromes. I.D. trisomy.
Amer.J.Hum.Genet. 18, 374-386 (1966).

19. COOKE, P.: Patterns of secondary association between the acrocentric autosomes of man.
Chromosoma 36, 221-240 (1972).

20. DAVID, T.J. and O'CALLAGHAN, S.E.: Oesophageal atresia in the South West of England.
J.Med.Genet. 21 I, 1-11 (1975).

21. DEMYER, W.: A 46 chromosome cebocephaly with remarks on the relation of 13-15 trisomy to holoprosencephaly (arhinencephaly).
Ann.Paediat. (Basel) 203, 169-177 (1964).

22. DEMYER, W. and ZEMAN, W.: Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations.
Confin.neurol. (Basel) 23, 1-36 (1963).

23. DEMYER, W.E., ZEMAN, W. and PALMER, C.G.: The face predicts the brain. Diagnostic significance of medial facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). Pediatrics 34, 256-263 (1964).

24. DFG: 10. Informationsblatt über die Dokumentation der Untersuchungen im Rahmen des Schwerpunktprogramms 'Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte', München, 31.12.76.

25. DUTRILLAUX, B. et LEJEUNE, J.: Etude de la descendance des individus porteurs d'une translocation t (DqDq). Ann.Génét. 13, 11-18 (1970).

26. EBBIN, A.J., CHU LIM, R., TOWNER, J.W. and WILSON, M.G.: A double aneuploid mosaic. Trisomy 13 and XXY. J.Med.Genet. 9, 365-367 (1972).

27. EBERLE, P., HUNSTEIN, W. and PERINGS, E.: Chromosomes in patient treated with Imuran. Hum.Genet. 6, 69-73 (1968).

28. EDWARDS, J.H.: On the distribution of phenotypes in XXY males and the parents. J.Med.Genet. 8, 434-437 (1971).

29. EVANS, H.E.: The cyclopia syndrome. VIII. Internat. Anatomenkongreß, Wiesbaden, 8.-13. Aug. 1965.

30. FIALKOW, P.J.: Thyreoid antibodies. Down's syndrome and maternal age. Nature 214, 1253-1254 (1967).

31. FRIEDRICH, U. and NIELSEN, J.: Chromosome studies in 5,049 consecutive newborn children. Clin.genet. 4, 333-343 (1973).

32. FUHRMANN, W.: Genetik. Moderne Medizin und Zukunft des Menschen. 1. Auflage München: Goldmann 1970, p. 114.

33. FUJIMOTO, A., EBBIN, A.J., TOWNER, J.W. and WILSON, M.G.: Trisomy 13 in two infants with cyclops. J.Med.Genet. 10, 294-296 (1973).

34. GAU, G. and CADLE, G.: Human placental lactogen and fetal abnormality. Lancet II, 1, 775 (1974).

35. GEISLER, M.: Chromosomenanalyse bei Spontanaborten Dtsch.Aerztebl. 23, 1545-1550 (1973).

36. GOLOB, E. und KUNZE-MUEHL, E.: Chromosomenbefunde bei Frauen mit wiederholten Fehlgeburten und mißgebildeten Früchten. Wien.klin.Wsch. 83, 668-670 (1971).

37. GOLOB, E., SCHALLER, A. und KUNZE-MUEHL, E.: Zyklopie mit D-Trisomie. Wien.klin.Wsch. 84, 272-275 (1972).

38. GRUMBACH, M.M., KAPLAN, S.L., SCIARRA, J.J. and BURR, I.M.: Chorionic growth hormone-prolactin (CGP): secretion, disposition,biologic activity in man and postulated function as the "growth hormone" in the second half of pregnancy. Ann.N.Y.Acad.Sci. 148, 501-531 (1968).

39. GRUMACH, M.M., KAPLAN, S.L., ABRAMS, C.L., BELL, J.J. and CONTE, F.A.: Plasma free fatty acid response to the administration of chorionic "growth hormone-prolactin".
J.clin.Endocr. 26, 478-482 (1966).

40. HALBRECHT, I., KLETZKY, O., KOMLOS, L., LOTKER, M. and GERSHT, N.: Trisomy D in cyclops, a case report.
Obstet. and Gynec. 37, 391-393 (1971).

41. HALICIOGLU, C.B., TUNCBILEK, E. and SAY, B.: Giemsa banding in the D1 trisomy syndrome.
Hum.Genet. 15, 285-286 (1972).

42. HAMERTON, J.L.: Robertsonian translocations. Evidence on segregation from family studies.
In: Jacobs-Rice-Law (eds.), Human Population Cytogenetics, p. 63-80, Univ.Press, Edinburgh 1970.

43. HAMERTON, J.L.: Human Cytogenetics. Clinical cytogenetics. Vol. 2. (1971) - Academic Press, New York and London, p. 379-406.

44. HAMPEL, K.E.: Über die Wirkung von Cytostatika auf die Chromosomen des Menschen.
Int.J.clin.Pharmacol. 14, 322-370 (1968).

45. HASEGAWA, T., PFEIFFER, R.A., METZ, F. und SCHILD, W.: Balancierte Translokation t(15q-;16p+) als Ursache habitueller Fehlgeburten.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 541-544 (1973).

46. HAUSCHTEK, E., MÜRSET, G., PRADER, A. and BÜHLER, E.: Siblings with different types of chromosomal aberrations due to D/E-translocation of the mother.
Cytogenetics 5, 281-294 (1966).

47. HECHT, F., MAGENIS, R.E., LYONS, R.B. and THOMPSON, H.: Translocations in the D, trisomy syndrome.
Ann.Génét. 9, 155-159 (1966).

48. HIROKAWA, S.: Chromosome abnormalities as a cause of habitual abortions.
Sanfujinka-No-Jissai 18, 801-808 (1969).

49. JACOBS, P.A., FRANCKIEWICZ, A. and LAW, P.: Incidence and mutation rates of structural rearrangements of the autosomes in man.
Ann.hum.Genet. 35, 307-319 (1972).

50. JACOBS, P.A., MELVILLE, M., RATCLIFFE, S., KEAY, A.J. and SYME, J.: A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants.
Ann.hum.Genet. 37, 359-376 (1974).

51. JACOBSEN, P., MIKKELSEN, M., FROLAND, A. and DUPONT, A.: Familial transmission of a translocation between two non-homologous large acrocentric chromosomes. Clinical, cytogenetic and autoradiographic studies.
Am.hum.Genet. 29, 391-402 (1966).

52. JASCHEVATZKY, O.E., GOLDMAN, B., GEORGHIOU, P., GRÜNSTEIN, S., and PEVZNER, S.: Trisomy-D in a cyclops with cardiovascular defects.
Acta obstet.gynec.scand. 55, 73-76 (1976).

53. JENSEN, M.K. and SOBORG, M.: Chromosome aberrations in human cells following treatment with Imuran.
Acta med.scand. 179, 249-250 (1966).

54. JOSIMOVICH, J.B. and MACLAREN, J.A.: Presence in the human placenta and term serum of highly lactogenic substance immunolgically related to pituitary growth hormone.
Endocrinology 71, 209-220 (1962).

55. JOTTERAND, M. and JUILLARD, E.: A new case of trisomy for the distal part of 13 q due to maternal translocation.
Hum.Genet. 33, 213-222 (1976).

56. KAJII, T., OHAMA, K., NIIKAWA, N., FERRIER, A. and AVIRACHAN, S.: Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortion.
Amer.J.hum.genet. 25 V, 539-547 (1973).

57. KELLER, P.I., BAERTSCHI, U., BADER, P., GERBER, C., SCHMID, J., SOLTERMANN, R. and KOPPER, E.: Biochemical detection of foetoplacental distress in risk pregnancies.
Lancet 2, 729-731 (1971).

58. KULAZHENKO, V.P., LAZIUK, G.I., LEVCHENKO, N.N., SAVENKO, L.A., USOEV, S.S., KOTOVICH. L.G., ZHUKOVA, I.V. and PODLESCHUK, L.V.: Chromosome aberrations found in parents in cases of recurrent spontaneous abortions.
Genetika 7, 154-164 (1972).

59. KUNDRAT, H.: Arhinencephalie als typische Art von Mißbildung. Graz 1882, Leuschner und Lubensky, zitiert von Yakovlev.

60. LAURITSEN, J.G., JONASSON, J., THERKELSEN, A.J., LASS, F., LINDSTEN, J. and BRUNN PETERSEN, G.: Studies on spontaneous abortions. Fluorescence analysis of abnormal karyotypes.
Hereditas (Lund) 71, 160-163 (1972).

61. LAZYUK, G.I., KRAVTSOVA, G.I., KULAZHENKO, V.P., USOVA, YU.I. and USOEV, S.S.: Analysis of 137 cases of the trisomy-D syndrome.
Genetika 7, 116-129 (1971).

62. LEVAN, A.: Non-random representation of chromosome types in human tumor stemlines.
Hereditas (Lund) 55, 28-38 (1966).

63. LEVAN, A.: Some current problems of cancer cytogenetics.
Hereditas (Lund) 57, 343-355 (1967).

64. LUCAS, M., WALLACE, I. and HIRSCHHORN, K.: Recurrent abortions and chromosome abnormalities.
J.Obstet.Gynec. 79, 1119-1127 (1972).

65. MAGENIS, R.E., HECHT, F., MILHAM, S.: Trisomy 13 (D_1) syndrome: Studies on parental age, sex ratio and survival.
J.Pediat. 73, 222-226 (1968).

66. MATSUNAGA, E.: Discussion in Wolstenholme, E.E.W. and Porter, R., editors: Mongolism, London, 1967, Ciba Foundation study group No. 25, p. 73.

67. MAU, G. und NETTER, P.: Blutungen in der Frühschwangerschaft: ein Hinweis auf kindliche Mißbildungen?
Z.Kinderheilk. 117, 79-88 (1974).

68. MIKKELSEN, M.: Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations.
Mschr. Kinderheilk. 123 V, 203-205 (1975).

69. MILLER, J.Q., PICARD, E.H., ALKAN, M.K.: A specific congenital brain defect (arhinencephaly) in 13-15 trisomy.
New Engl.J.Med. 268, 120-124 (1963).

70. MOORHEAD, P.S., NOVELL, P.C. MELLMAN, M.J., BATTIPS, D.M. and HUNGERFORD, D.A.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood.
Exp.Cell.Res. 20, 613-620 (1960).

71. NEIMANN, N., PIERSON, M., GILGENKRANTZ, S., OLIVE, D. et KAHN, C.: La trisomie 13-15.
Arch.franç.Pédiat. 21, 661-686 (1964).

72. NEU, L.R., GRANT, J.F., and GARDNER, L.I.: A case of cyclopia with D-trisomy.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 127 II, 212-213 (1977).

73. PARIS CONFERENCE, IV. International Conference on Standardization in human cytogenetics. Birth Defects: Original Article Series Vol. X No. X, Nat. Foundation N.Y., 1972.

74. PÄTAU, K., SMITH, D.W., THERMAN, E., INHORN, S.L. and WAGNER, H.P.: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.
Lancet I, 790-793 (1960).

75. PHILIPPE, N., REQUIN, Ch., COMBE, R. et GERMAIN, D.: Un cas de cyclopie avec trisomie D.
Pédiatrie 27, 757-767 (1972).

76. PORTER, I.H., PETERSEN, W. and BROWN, C.D.: Double autosomal trisomy (trisomy D+G) with mosaicism. J.Med.Genet. 6, 347-348 (1969).

77. PRIEUR, M., DUTRILLAUX, B., LAFOURCADE, J., ROY, C. et LEJEUNE, J.: Mosaique 45,X/47,XY,+13 chez une fille âgée de 19 ans. Ann.Génét. 19, 199-202 (1976).

78. ROSENKRANZ, W. und KALOUD, H.: Nicht balanzierte D/E-Translokation. Paediat.Paedol. 7, 377-379 (1972).

79. SCHINZEL, A. and SCHMID, W.: Different forms of incomplete trisomy 13; mosaicism and partial trisomy for the proximal and distal long arm; report of three cases. Hum.Genet. 22, 287-298 (1974).

80. SCHINZEL, A., HAYASHI, K. and SCHMID, W.: Further delineation of the clinical picture of trisomy for the distal segment of chromosome 13. Report of three cases. Hum.Genet. 31, 1-12 (1976).

81. SCHMID, W.: A technique for in situ karyotyping of primary amniotic fluid cell cultures. Hum.Genet. 30, 325-330 (1975).

82. SEABRIGHT, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet II, 971-972 (1971).

83. SINGH, D.N., WISCOVITCH, R.A., OSBORNE, R.A. and HENNIGAR, G.R.: Partial trisomy 13 in a case of cyclopia with 13/14 translocation. Clinic.genet. 5, 218-222 (1974).

84. STALDER, G.R., BÜHLER, E.M., GADOLA, G., WIDMER, R. and FREULER, F.: A family with balanced D1 C8 translocation carriers and unbalanced offspring. Hum.Genet. 1, 197-200 (1964).

85. STENCHEVER, M.A. and JARVIS, J.A.: Cytogenetic studies in reproductive failure. Obstet. and Gynec. 37, 83-89 (1971).

86. STOLLER, A. and COLLMAN, R.D.: Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later. Lancet II, 1221-1223 (1965).

87. TAYLOR, A.I.: Autosomal trisomy syndrome: A detailed study of 27 cases of Edward's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. J.Med.Genet. 5, 227-252 (1968).

88. TAYLOR, M.B., JUBERG, R.C., JONES, B. and JOHNSON, W.A.: Chromosomal variability in the D1 trisomy syndrome.
Amer.J.Dis.Child. 120, 374-381 (1970).

89. TAYSI, K. and TINAZTEPE, K.: Trisomy D and the cyclops malformation.
Amer.J.Cis.Child. 124, 710-713 (1972).

90. TAYSI, K., BOBROW, M., BALCI, S., MADAN, K., ATASU, M. and SAY,B.: Duplication/deficiency product of a pericentric inversion in man: a cause of D1 trisomy syndrome.
J.Pediat. 82, 263-268 (1973).

91. THERKELSEN, A.J., GRUNNET, N., HJORT, T., JENSEN, O.M., JONASSON, J., LAURITSEN, J.G., LINDSTEN, J. and PETERSEN, B.: Studies on spontaneous abortion.
In: Les accidents chromosomiques de la reproduction. A. Boué et C. Thibault, éds. INSERM, Paris, 81-93 (1974).

92. TOEWS, H.A., and JONES, H.W., Jr.: Cyclopia in association with trisomy D and gonadal agenesis.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 102, 53-56 (1968).

93. UCHIDA, I.A., MCRAE, K.N., WANG, H.C. and RAY,M.: Familial short arm deficiency of chromosome 18 concomitant with arhinencephaly and alopecia congenita.
Amer.J.hum.Genet. 17, 410-419 (1965).

94. UCHIDA, I.A., HOLUNGA, R. and LAWLER, C.: Maternal radiation and chromosomal aberrations.
Lancet II, 1045-1049 (1968).

95. WARKANY, J., PASSARGE, E. and SMITH, L.P.: Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes.
Amer.J.Dis.Child. 112, 502-517 (1966).

96. WARREN, R.J. and KEITH, J.I.: Trisomy D - trisomy E mosaicism in an infant male.
J.Med.Genet. 8, 384-386 (1971).

97. WARTER, S. et FOUSSEREAU, S.: Anomalies chromosomiques dans 32 cas d'avortements à répétition.
Rev.franç.Gynéc. 67, 321-325 (1972).

98. WEBER, W.: Survival and the sex ratio in trisomy 17-18.
Amer.J.Hum.Genet. 19, 369-377 (1967).

99. WRIGHT, S.: The genetics of vital characters of the guinea pig.
J.cell.comp.Physiol. 56 (suppl. 1), 123-151 (1960).

100. YAKOVLEV, P.I.: Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations
III. Arrhinencephalies (holotelencephalies).
J.Neuropathol.exp.Neurol. 18, 22-55 (1959).

101. YLIKORKALA, O.: Maternal serum HPL levels in normal and complicated pregnancy as an index of placental function.
Acta obstet.gynec.scand. 52 (suppl. 26), 1-52 (1973).

102. YLIKORKALA, O.: Letter: Human placental lactogen and fetal abnormality.
Lancet II, 1141 (1974).

103. YUNIS, J.J., HOOK, E.B. and MAYER, M.: Desoxyribonucleicacid replication pattern of trisomy D1.
Lancet II, 935-937 (1964).

TAB. 1

Anamnestische Daten, SS und Geburt in 7 Fällen von Trisomie 13

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6	Fall 7
Alter der Mutter	41 J.	19 J.	41 J.	28 J.	44 J.	27 J.	26 J.
Alter des Vaters	älter als 40 J.	x	x	34 J.	48 J.	24 J.	34 J.
Vorangeg. Geburten	3	-	1	2	2	3	2
Vorangeg. Aborte	-	-	-	-	-	1	-
Besonderheiten des SS-Verlaufs	Schmierblutungen; Hydramnion	niedrige HPL-Werte Hypertonie	-	-	-	-	-
SS-Dauer	angebl.35 Wo,nach Reife 32 Wo	38. SSW	x	verkürzt	39./40. SSW	40. SSW	40. SSW
Apgar nach 1/5/10 min	3/5/x	3/3/x	x	8/x/7	7/9/x	7/9/x	6/10/x
Placenta	marginale Infarzierg.	x	x	o.B.	o.B. Gewicht:420g	zu klein	o.B.
Geburtsdatum	13.2.76	13.12.75	27.1.70	26.1.76	19.11.73	11.7.76	4.1.74

Zeichenerklärung: x keine Angabe

TAB. 2

Klinische Befunde in 7 Fällen von Trisomie 13

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	F
Geschlecht	weiblich	weiblich	weiblich	we
Geburtsgewicht	1550 g	2360 g	2250 g	27
Kopfumfang	31 cm	24 cm	Mikrocephalie	Mi
Kopfform	x	rund	kahnförmig	sc
Stirn	prominent	prominent	schmal;vorspring. Glabella	ru
Mikrophthalmus	+	Cyclopie	+	+
Colobom	x	x	+	+
Cataract	x	x	+	+
Nase	sattelförmig	Proboscus	plump,verbreitert	br
faziale Spaltbildungen	-	submuk.Gaumen-spalte	-	LK
hoher Gaumen	x	+	+	x
langes Philtrum	+	+	-	+
Mikrognathie	-	-	-	+
Mikrogenie	+	+	-	+
dysplastische Ohren	+	+	+	+
tief sitzende Ohren	+	-	x	+
Klinodaktylie	x	x	+	+
Kamptodaktylie	+	-	x	+
Polydaktylie Hände	-	+	-	-
Polydaktylie Füße	-	-	-	-
Andere Fußdysplasien	Knickfüße	Tintenlöscherf.	Knicksenkfüße prom.Calcaneus	pr
lange,hyperkonvexe Fingernägel	-	+	+	x
Syndaktylie	+ (Füße)	-	+	x
Vierfingerfurche	+	+	x	+
Hämangiome	-	-	+	+
Hautdefekte	x	-	+	-
Hyper/Hypotonus	Hyper	x	Hyper,später Hypo	sp
Andere Anomalien	Ösophagusatresie Fußrückenödeme	Cyclops,Vagina et uterus duplex	Progenie,Nabel-hernie	Na Kl hy
pathologisches EEG	x	x	+	+
HbF-Persistenz	x	x	x	+
Echoencephalogramm	x	x	x	Se
Cytogenetischer B.	47 XX,+13	47 XX,+13	46 XX,-13, +t(13/13)	47

Zeichenerklärung: + Merkmal vorhanden
- Merkmal nicht vorhanden
x keine Angabe

TAB.3

Autopsiebefunde in 5 Fällen von Trisomie 13

	Fall 1	Fall 2	F
HERZ			
Septumdefekte	VSD,off.For.ovale	VSD,off.For.ovale	-
Off.Duct.Bot.	+	+	-
And.Besonderh.	-	Double-outlet-right-ventricle	-
LUNGE	Abszed.Pneumonie;eitrige Pleur.;Kompressionsatelekt.Lungenparenchymblutung;interstitielles Ödem	o.B.	Sc hy
UROGENITAL-TRAKT	o.B	Vag.et uterus duplex; Ureterabgangstenose bds.;stark ausgeweitete Nierenbecken bds.; Hydronephrose	Ut et
VERDAUUNGS-TRAKT			
Leber	Verfettung d.gestauten Leber	akute Leberstauung	re tr fe te de Le
Magen-Darm	hämorrhagische Gastritis	o.B.	o.
Milz,Pankreas	Kapselhämatom d.Milz; Pankreasfibrose	Milzstauung;kleine Nebenmilz	In lu de
And.Besonderh.	Ösophagusatr.m. ösophagotrachealer Fistel	-	Co
NN,THYMUS	entspeicherte NN-rinde; Thymusinvolution	Anpassungsreaktion d.Thymus; regelrechte NN-involution	fl bl Th
GEHIRN	Gewicht: 320 g Mikrodysplasien am Kleinhirn	Fehlen d.vord. Schädelgrube;kaum ausgeprägte hint. Schädelgrube; Holoprosencephalie	ma ru
OPHTHALMOPATHOLOGISCHER BEFUND	x	x	re (r du De de Mi bo li co ri
ÜBERLEBENSDAUER	7 Tage	2 Std. 20 Min.	8

Zeichenerklärung: + Merkmal vorhanden
- Merkmal nicht vorhanden
x keine Angabe

TAB. 4

Extrazephale Mißbildungen bei Cyclopenkindern mit Trisomie D

Autor	Karyotyp	Extracephale Mißbildungen
Arakaki (2)	47 XX,+13	Anusdystopie (keine Autopsie)
Batts (5)	47 XY,+D	persist.Ductus omphalomes., Splenomegalie,Hodenhypoplasie (Kryptorchismus) Cystenniere,ungewöhnl.dicke Kopfschwarte, Polydaktylie
Bugnon (11)	47 XX,+D	Dextrokardie,Hepatosplenomegalie, Zwerchfellhernie,Überstreckbarkeit d. Finger
Fujimoto (33)	47 XX,+13	Polydaktylie,VSD,sondendurchg.For.ov., ektop.Milzgewebe im Pankreas,vermehrt fetale Nierenlappung,warzenähnliche Anhängsel an Labia minora,
	46 XX,-14, +t(13q14q)	Polydaktylie,Hypertrophie d. re.Ventrikels, Tricuspidalklappe mit 2 Segelklappen,sondendurchgäng.For.ovale,off. Duct.arter.,Meckelsches Divertikel, vermehrte Nierenlappung
Golob (37)	47 XX,+D	Polydaktylie
Halbrecht (40)	47 XX,+D	keine
Neu (72)	47 XX,+D	Polydaktylie,VSD,off.For.ov., Duct.art. Coecum im re.Oberbauch,Cystenniere re., kurzer,blind endender Ureter
Philippe (75)	47 XX,+D	Polydaktylie
Singh (83)	46 XY,t(13q14q) (part.Trisomie)	Polydaktylie,Kryptorchismus, 'rechteckige Herzform',kl.Thymus; zweideutiges äußeres Genitale
Taysi (89)	47 XY,+D	Dextrokardie,sondendurchgäng.Duct.art. ASD,Aortenisthmusstenose,Malrotation, Potter-Syndrom III,Cystenniere,ektop. Milzgewebe,Polydaktylie
Toews (92)	47 XX,+D	Überstreckbarkeit d.Finger, Ovarialagenesie
Jaschevatzky (52)	47 XX,+D	Hoher VSD,hypoplast.Pulmonalart.,Transposition d.großen Gefäße,Überstreckbarkeit der Finger
Eigener Fall (Fall Nr. 2)	47 XX,+13	Polydaktylie,Tintenlöscherfüße,Vagina et uterus duplex,VSD,off.For.ovale, Double-outlet-right ventricle,Ureterabgangsstenose, kleine Nebenmilz

1 2 3 4 5
6 7 8 9 10 11 12 x
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22

ABB. 1

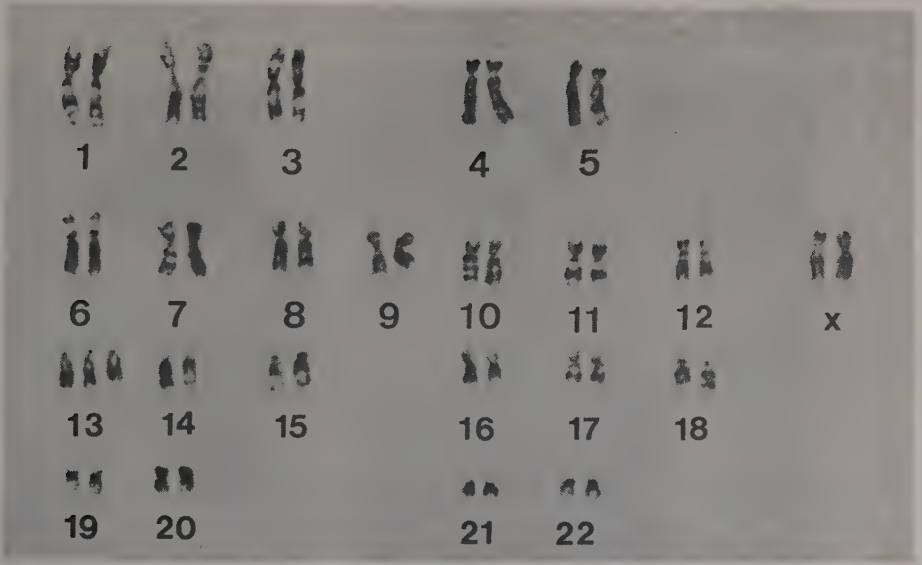
1 2 3 4 5
6 7 8 9 10 11 12 x
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22

ABB. 2

ABB. 3

ABB. 4

ABB. 5

Herrn Professor Dr. H. A. Hirsch, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes im Chromosomenlabor der Klinik.

Herr Dr. K. Hayashi führte mich in die Grundlagen der Cytogenetik ein und stand mir bei der Entstehung der Arbeit in aufopferungsvoller Weise zur Seite. Ihm möchte ich für seine stete Bereitschaft und Geduld ganz herzlich danken.

Für die Beratung und bereitwillige Überlassung von Befunden bin ich vor allem Herrn Professor Dr. W. Haberlandt und Frau Privatdozentin Dr. H. Fischbach zu Dank verpflichtet, ferner den Ärzten der Kinderklinik Tübingen und zahlreichen auswärtigen Kollegen.

L e b e n s l a u f

Am 5. August 1953 wurde ich, Christian Nafz, als zweites Kind des Dr.med. Alban Nafz und seiner Ehefrau Dr.med. Agnes Nafz, geb. Almodt, in Osterburken (Neckar-Odenwald-Kreis) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule wechselte ich 1964 auf das Nicolaus-Kistner-Gymnasium in Mosbach über, wo ich am 23.6.1972 die Reifeprüfung ablegte.

Ich nahm im Wintersemester 1972/73 mein Medizinstudium an der Universität Tübingen auf und bestand nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung. Auch während des klinischen Teils meiner Ausbildung studierte ich in Tübingen und beendete am 30.4.1979 das Studium mit dem 3. Teil der ärztlichen Prüfung.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321